



**Ângelo Filipe Ramos
Freitas de Castro**

**Aplicação da Dosimetria de Alanina / EPR na
Radioterapia**



**Ângelo Filipe Ramos
Freitas de Castro**

**Aplicação da Dosimetria de Alanina / EPR na
Radioterapia**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Física Aplicada, realizada sob a orientação científica do Prof. Doutor Luiz Pereira, Professor Auxiliar do Departamento de Física da Universidade de Aveiro

Dedico este trabalho à minha esposa aos meus pais e irmão por todo o apoio, incentivo e amor que sempre demonstram para comigo.

o júri

presidente

Prof. Doutor João de Lemos Pinto, Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Joaquim Marques Ferreira dos Santos, Professor Associado com Agregação da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Prof. Doutor Luiz Fernando Ribeiro Pereira, Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro (Orientador)

Doutor João António Miranda dos Santos, Técnico Superior de Saúde do Serviço de Física Médica do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Porto

agradecimentos

Esta tese é fruto de um longo e difícil percurso com muitas incertezas da minha parte e que não seria possível terminar sem a colaboração e apoio de muitas pessoas.

Agradeço muito aos meus pais, em especial à minha mãe, pelo esforço e sacrifícios que albergou para me motivar e apoiar em todas as fases.

À minha esposa, por tudo o que representou e representa para mim, todo o apoio que me deu, pelas horas perdidas a motivar-me e por ter abdicado muitas vezes das suas coisas para estar presente no apoio a esta causa.

Ao meu orientador e agora amigo, Prof. Doutor Luiz Pereira por ter me possibilitado a realização deste trabalho, todo o apoio que me prestou e acima de tudo o meu muito obrigado por me ajudar a redescobrir o gosto pela Física e pela Investigação.

À Dra. Fernanda Pontes do Serviço de Radioterapia do IPO do Porto, pois sem a sua ajuda e disponibilidade nunca conseguiria realizar os testes pretendidos.

Aos Físicos Rui e Alexandre do Serviço de Radioterapia do IPO do Porto pela ajuda prestada.

A todos eles o meu muito obrigado!

palavras-chave

alanina, ressonância paramagnética electrónica, dosimetria, radioterapia.

resumo

O presente trabalho foca a utilização do aminoácido alanina como potencial dosímetro de controle em radioterapia. O conceito é baseado na facto de ser conhecida a linearidade entre a dose de radiação absorvida pela alanina e o seu sinal de ressonância paramagnética electrónica (EPR), permitindo desta forma o uso do material para controle dosimétrico de alta dose, embora com alguma limitação quando a dose é baixa. Nesta sequência, este trabalho estudou a aplicação da alanina como dosímetro de radioerapia, mas numa região de relativa baixa dose. A fim de se obter correctamente a dose absorvida, foi aplicada um novo método de reconstrução teórica dos espectros de EPR. A sua aplicabilidade foi testada no plano (2D) e em volume (3D), após a obtenção da respectiva curva de calibração. Os resultados mostram uma boa precisão, sugerindo uma fiável aplicação como controle dosimétrico em radioterapia.

keywords

alanine, electron paramagnetic resonance, dosimetry, radiotherapy.

abstract

This work focuses the use of alanine aminoacid as a potential dosimeter in radiotherapy control. The basis of this use is the very well known linearity between the alanine absorbed dose and the electron paramagnetic resonance (EPR) signal, allowing thus, the material use to dosimetric control under high radiation dose. However, this technique exhibits limitations at low dose absorption. Considering that problem, this work was studied the alanine application as low dose dosimeter in radiotherapy. In order to obtain the correct value of absorbed dose, a new method for theoretical EPR spectra reconstruction was applied. Its viability was tested under a planar (2D) and volumic (3D) configuration. The results shows that a good precision can be achieved, suggesting that can be applied as dosimetric radiotherapy control.

Índice

Índice	<i>i</i>
Trabalho publicado	<i>iii</i>
Lista de Figuras	<i>v</i>
Lista de Tabelas	<i>ix</i>
Introdução	1
1 Acção Biológica das radiações ionizantes	4
1.1 Introdução	4
1.2 Acção sobre as células e genes	6
1.3 Unidades de medida radioactiva	6
1.4 Interação radiação matéria	7
1.5 Efeitos estocásticos e efeitos não estocásticos	8
2 Dosímetros	10
2.1 Dosímetros termoluminescentes (TLD's)	10
2.2 Dosímetros de alanina	11
2.3 Comparação directa para doses radioterapêuticas	12
3 Radioterapia	13
3.1 Introdução	13
3.2 Equivalente de dose	14
3.3 Débito de dose	16
3.4 A medida de dose em equipamentos radioterapêuticos	16
4 Alanina e o EPR	18
4.1 Introdução	18
4.2 Ressonância Paramagnética Electrónica (EPR)	19
4.3 Alanina Irradiada	27
4.4 EPR aplicado à alanina	29
4.5 Reconstrução teórica do espectro da alanina	32
5 Espectrómetros de Ressonância Paramagnética Electrónica (<i>electronic paramagnetic resonance – EPR</i>)	33
5.1 Estrutura básica de um espectrómetro de EPR	33
5.2 Produção e Estabilização do Campo Magnético	35
5.2.1 Gerador de Microondas	35
5.2.2 Ponte de Guia de Onda	36
5.2.3 Cavidade Ressonante	37

5.2.4 Modulação de Campo e Sistema de Detecção	39
5.2.5 Amplitude de modulação na largura da linha	40
6 Fabrico dos dosímetros	42
7 Optimização dos parâmetros	45
7.1 Introdução e descrição geral do método de reconstrução teórica	45
7.2 Análise da influência dos parâmetros de aquisição no sinal de EPR	55
7.2.1 Modulação da amplitude	55
7.2.2 Modulação de frequência	56
7.2.3.Tempo de conversão	57
8 Curva de calibração	61
9 Curva de Isodose no Plano e extensão no Volume	65
Conclusões Finais	72
Referências	74

Publicações

Development of physical and numerical techniques of Alanine / EPR dosimetry in radiotherapy, F. Castro, F. Ponte and L. Pereira, *Radiation Protection Dosimetry* 2006; doi: 10.1093/rpd/ncl511

A 3D application of EPR spin density calculation in alanine dosimetry in radiotherapy, F. Castro, F. Ponte and L. Pereira, *submitted to Radiation Protection Dosimetry* 2007

Comunicação em Poster em Conferência

Development of physical and numerical techniques of Alanine / EPR dosimetry in radiotherapy, F. Castro, F. Ponte and L. Pereira, 14th Symposium on Microdosimetry – Meeting on Ionising Radiation Quality, Molecular Mechanisms, Cellular Effects and Their Consequences for Low Level Risk Assessment and Radiation Therapy, Veneza (2005) Italy

Lista de Figuras

Capítulo 2

Figura 2.1. – Várias formas de dosímetros TLD's utilizados	11
--	----

Capítulo 4

Figura 4.1. Separação dos níveis em função de \vec{B}_0 .	23
Figura 4.2. Sinal típico emitido pelo EPR	25
Figura 4.3. Sinal típico emitido pelo EPR em função da intensidade (I_N), da largura a meia – altura (ΔH) e de H	26
Figura 4.4. Estrutura do radical R1 da alanina SAR (<i>stable alanine radical</i>)	28
Figura 4.5. Radical R2 da alanina	28
Figura 4.6. Radical R3 da alanina	29
Figura 4.7. Níveis de energia correspondentes ao electrão desemparelhado ao interaccionar com os quatro prótons e o campo magnético externo, descritos pela equação 4.24	30

Capítulo 5

Figura 5.1. Espectrómetro de EPR	34
Figura 5.2. Esquema do Espectrómetro de EPR	34
Figura 5.3 Sequência de ajustes de sintonia e acoplamento	38
Figura 5.4. Modulação do campo na curva de absorção	40

Capítulo 6

Figura 6.1. Pasta consistente de Alanina e Parafina	42
Figura 6.2. Moldes para a fabricação dos dosímetros	43
Figura 6.3. Prensa	43
Figura 6.4. Dosímetro no molde.	44
Figura 6.5. Dosímetros.	44

Capítulo 7

Figura 7.1. Espectro de EPR da alanina irradiada com uma dose de 500 Gy	46
Figura 7.2. Espectro de EPR da alanina irradiada com uma dose de 1 Gy	46

Figura 7.3. Espectro de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy	49
Figura 7.4. Espectro da figura anterior integrado	50
Figura 7.5. Ajuste teórico a banda gaussianas do espectro integrado	50
Figura 7.6. Espectro de EPR da alanina irradiada e respectiva reconstrução teórica	51
Figura 7.7. Obtenção do “espectro nativo” de um dosímetro de alanina irradiado com uma dose de 1 Gy. A escala, para o espectro da cavidade / tubo / alanina não irradiada e para o “espectro bruto” está desviada nas abcissas e ordenadas.	52
Figura 7.8. Ajuste de um espectro de EPR da alanina irradiada com uma dose de 1 Gy	53
Figura 7.9. Reconstrução teórica do espectro de alanina irradiada com uma dose de 1 Gy. O intervalo de reconstrução foi de 3410 – 3550 Gauss.	54
Figura 7.10. Espectros de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy para dois valores da modulação de amplitude	55
Figura 7.11. Espectros de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy para dois valores da modulação de frequências	56
Figura 7.12. Espectros de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy para dois valores de tempos de conversão	57
Figura 7.13. Variação do sinal de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy em função da modulação de amplitude	59
Figura 7.14. Variação do sinal de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy em função da modulação de frequência	59
Figura 7.15. Variação do sinal de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy em função do tempo de conversão	60

Capítulo 8

Figura 8.1. Theratron 1000 com fonte de Co^{60}	62
Figura 8.2. Curva de Calibração (densidade de spins / massa vs dose) determinada pela equação 4.18	63
Figura 8.3. Curva de Calibração (Sinal de EPR / massa vs dose) determinada pelo tradicional método da medida da intensidade pico – a – pico da banda central do espectro de EPR da alanina	64

Capítulo 9

Figura 9.1. Esquema usado para a determinação de isodoses a 2D e 3D. O espaço entre as placas está preenchido com acrílico	65
Figura 9.2. Processo de irradiação dos dosímetros na estrutura 3D	66
Figura 9.3 Curva de isodose no plano de superfície ($z=0$)	68

Figura 9.4 Curva de isodose no plano de superfície ($z = -4.8$)	68
Figura 9.5 Esquema tridimensional da distribuição de dose nos dois planos do sistema	70

Lista de Tabelas

Capítulo 1

Tabela 1.1. Alcance de uma radiação de 1 MeV de energia em tecidos moles em função dos diversos tipos de radiação. 5

Tabela 1.2. Comparativo das diversas unidades de medida radioactiva 6

Tabela 1.2. Efeitos não estocásticos para intervalos de doses absorvidas, pelo indivíduo adulto 8

Capítulo 3

Tabela 3.1. Factor de qualidade de diversos tipos de radiação 15

Capítulo 8

Tabela 8.1. Parâmetros usados na análise de EPR 62

Capítulo 9

Tabela 9.1. Valores de dose obtidos nos dois planos no sistema 3D 67

Introdução

Nos dias de hoje, a dosimetria ocupa um papel importante no quadro global do controle de radiação em geral e em especial no tratamento médico através de radiações ionizantes.

Os instrumentos utilizados para medir a dose aplicada num tratamento clínico têm tido uma evolução significativa nas últimas décadas. Esta evolução deve-se ao facto de, além da cura da doença, existir uma preocupação crescente na minimização de danos causados pelo contacto com a radiação ionizante.

Actualmente, não faz sentido o uso da radiação sem um estudo prévio dos danos colaterais que esta pode causar em tecidos sãos. Nesse sentido é necessário encontrar sistemas que consigam prever o comportamento dos tecidos em contacto com a radiação ionizante. Desta forma e nesta linha de acção, aparecem os dosímetros como meio de controlar e prever a dose absorvida pelos tecidos.

Ao longo dos anos o controle da radiação tem sido efectuado através do estudo de dosímetros, materiais que alteram as suas propriedades estruturais sob a acção de uma radiação ionizante. Estas alterações estruturais podem depois ser quantificadas de forma a permitir obter um valor da dose da radiação absorvida. Os dosímetros mais vulgarmente utilizados são do tipo termoluminescentes (TLD) fabricados essencialmente à base de fluoreto de lítio (LiF). Contudo e apesar da extraordinária sensibilidade, apresentam a desvantagem de não poderem ser facilmente usados *in vivo* no controle da radioterapia e em especial na braquiterapia. Com o intuito de ultrapassar este problema iniciou-se recentemente a investigação de um novo tipo de dosímetro baseado no aminoácido alanina, que sob a radiação exhibe uma alteração de estrutura, que pode ser observada e quantificada através da ressonância paramagnética electrónica. Resolvendo o problema dos TLD, apresenta contudo a desvantagem da menor sensibilidade, pelo que, embora com grande potencial de

utilização, necessita porém de uma elaborada investigação sobre a forma de rentabilizar as suas excelentes propriedades dosimétricas.

Neste trabalho, vamos então abordar a aplicação e verificação da alanina como dosímetro em radioterapia, pela primeira vez em Portugal, onde a radiação gama é obtida por uma fonte de Cobalto sessenta (Co^{60}), comumente usada em radioterapia (neste caso em particular no Instituto Português de Oncologia no Porto – IPO).

A alanina é um aminoácido que o organismo consegue produzir embora não essencial ao organismo, tratando-se assim de um composto inóculo a esse mesmo organismo, solucionando o problema da aplicação *in vivo*.

A alanina, e a sua interacção com radiação ionizante, foi estudada, pela primeira vez, na década de sessenta por Miyagawa e Gorgy. Estes investigadores observaram a formação de radicais quando a alanina era colocada em contacto com uma irradiação de alta energia. Mais tarde, na década de oitenta, verificou-se que, através da ressonância paramagnética electrónica (EPR), era possível detectar a concentração desses radicais e que essa concentração mostrava uma proporcionalidade com a irradiação a que foi sujeita a alanina. A partir deste facto foram-se desenvolvendo estudos que permitiram constatar que a alanina possui propriedades que possibilitam o seu uso como dosímetro químico.

É essa característica dosimétrica da alanina que pretendemos desenvolver, em doses terapêuticas, quer para testes para construção de um mapa a duas dimensões (mapa de isodoses 2D) quer para testes mais desenvolvidos, com o intuito de construir as curvas de isodose a três dimensões (no volume – 3D).

Numa primeira parte do trabalho será apresentada e enquadrada a acção biológica da radiação de forma a contextualizar o problema da dosimetria. De uma forma muito breve serão descritos os dosímetros convencionais e dado o respectivo ênfase à alanina com a apresentação do estado da arte. Segue-se a descrição física da técnica de EPR de forma a mostrar o sinal esperado de um dosímetro de alanina irradiada.

Na parte experimental será mostrado o processo desenvolvido para a reconstrução do espectro de EPR do dosímetro de alanina, a sua aplicabilidade e as vantagens relativamente ao actual estado da arte.

Finalmente são mostrados os testes em situação real (sob irradiação nos equipamentos radioterapêuticos do IPO), iniciando-se pela obtenção de uma curva de calibração típica, onde mais uma vez se evidenciará a metodologia desenvolvida neste trabalho, terminando com a determinação das referidas curvas de isodoses no plano e no volume.

Com base nos resultados assim obtidos, serão então propostas novas metodologias de controle radioterapêutico *in vivo*, em especial na braquiterapia.

Capítulo 1

Acção Biológica das radiações ionizantes

1.1 Introdução

A radiação ionizante é um termo comum para a radiação que possui a capacidade de ionizar, ou seja fornecer energia suficiente para retirar dos átomos e moléculas estáveis os seus electrões.

Esta radiação pode aparecer sob a forma de ondas electromagnéticas (fotões) com uma alta frequência (raio X ou gama) bem como de partículas atómicas tais como electrões, protões, neutrões, partículas alfa, ou fragmentos nucleares.

Após a energia interagir com a matéria, as partículas carregadas (essencialmente electrões) são as que possuem uma maior contribuição para o efeito da radiação ionizante. Estas radiações actuam sobre a matéria viva pelos iões que nela originam, no momento em que se produz a sua absorção.

Quando a radiação incide num corpo, uma parte é dispersa, alguma é absorvida e outra parte é transmitida. Como se referiu o mecanismo pelo qual a radiação deposita energia na matéria é a ionização. Este é o mecanismo dominante para altas energias [1].

As acções biológicas exercem-se por transformações na estrutura atómica da matéria e traduzem-se em modificações no comportamento celular [2].

A ionização ocorre nas células dando origem a danos nas moléculas, podendo ainda causar danos directos nas macro-moléculas como o DNA, RNA e enzimas, sendo referido como danos directos; enquanto que os danos químicos são referidos como danos indirectos. O resultado dos danos pode ser a morte das células ou a incapacidade para se reproduzirem ou funcionarem correctamente [3].

Desde há muito tempo que se desenvolve trabalho experimental com o intuito de perceber o mecanismo da acção das radiações ionizantes sobre a

matéria viva. Porém, estes estudos têm levantado dificuldades sobre as quais podem ser feitas numerosas considerações.

Independentemente de algumas incertezas quanto à influência no organismo, pode afirmar-se que a capacidade de ionização depende da energia libertada no meio. Assim, podemos analisar os diversos tipos de radiação através da energia libertada no meio incidente por unidade de comprimento. Essa libertação de energia ocorre de forma linear, sendo normalmente expressa em $keV/\mu m$ [3], dependendo da massa, energia e da carga da radiação ionizante. Se ocorrer uma transferência de energia elevada, mesmo para baixas doses, ocorrerá um processo intenso de ionização com uma probabilidade elevada de efeitos biológicos nocivos.

Por sua vez, o poder de penetração e alcance da radiação na matéria será maior quanto mais energética for a radiação. Contudo, diferentes radiações mesmo que tenham a mesma energia, penetram a matéria com alcances diferentes.

Por ordem crescente de penetração na matéria temos: as partículas *alfa* (α); as partículas *beta* (β) (electrões, positrões); os fotões (X e *gama* (γ)) e os neutrões.

Tal facto ocorre porque os raios X, γ e partículas β , têm pouca probabilidade de interagir com os átomos do meio. Deste modo vão libertando a energia ao longo de uma trajectória maior do que as partículas pesadas (α , protões e neutrões) que percorrem um menor trajecto devido a essa probabilidade de choques com o meio ser maior.

A tabela seguinte mostra o alcance de radiações para uma energia de 1 MeV em tecidos moles [4].

Radiação	Energia/ MeV	Alcance / cm
<i>Alfa</i>	1	0,001
<i>Beta</i>	1	0.4
<i>Gama</i>	1	15
Neutrões	1	100

Tabela 1.1. Alcance de uma radiação de 1 MeV de energia em tecidos moles em função dos diversos tipos de radiação.

1.2 Acção sobre as células e genes

As radiações ionizantes podem destruir a célula alterando alguns dos seus constituintes embora por vezes a lesão é reparada.

Sob o efeito da radiação ionizante o ADN pode sofrer diferentes tipos de lesões, entre elas, rotura de um ou dois elementos que formam a dupla hélice espiral ou a distorção por formação de derivados das bases. Numa tentativa de reparar estas lesões, a célula dispõem de vários sistemas, e é durante esta reparação que pode ocorrer um erro no ADN, erro esse que está na origem da mutação celular [2].

Sob o efeito da radiação adicional (exposição a radioactividade e radiação de diagnóstico e radioterapia) nos órgãos reprodutores, aumenta o índice de mutação e aberrações cromossómicas e por essa razão a ocorrência desses efeitos genéticos aumenta em gerações futuras.

Verifica-se que os genes menos estáveis sofrem com maior frequência mutações. A irradiação não permite eleger a mutação a produzir. Por outro lado, a frequência das mutações provocadas pela irradiação ionizante é uma função linear da dose.

1.3 Unidades de medida radioactiva

Unidades de medida radioactiva	
Röntgen (R)	Unidade definida como a carga libertada por unidade de massa de ar, sendo a unidade do sistema internacional (SI) é o Coulomb por quilograma (C/kg) sendo que 1 R é equivalente a $2,5 \times 10^{-4}$ C/kg
Rad (radiation absorbed dose)	Primeira unidade de dose absorvida, um rad equivale à quantidade de radiação que provoca a absorção de 10^{-5} J de energia por grama de matéria,
Gray (Gy)	Unidade adoptada pelo SI para dose

	<p>absorvida, sendo que 1 Gray equivale à quantidade de radiação que provoca a absorção de 1 J por kg de matéria exposta à radiação</p> <p>1Gy = 1J/kg</p> <p>Unidade adoptada na elaboração do trabalho.</p>
Silvert (Sv)	Unidade S.I do equivalente dose definida como a dose absorvida (Gy) multiplicada por um factor de qualidade radioactivo
Rem (radiation equivalent for men)	Primeira unidade usada como equivalente dose, equivale à dose de radiação cujo efeito é semelhante ao efeito de 1 röntgen no ser humano e que corresponde a 1×10^{-2} Sv

Tabela 1.2. Comparativo das diversas unidades de medida radioactiva.

1.4 Interacção radiação matéria

A interacção radiação / matéria depende do tipo da radiação incidente, ou seja, para doses iguais pode existir um efeito diferente na matéria consoante a radiação em causa.

Para caracterizar essa diferença, foi introduzido o conceito de eficácia biológica relativa (*EBR*) [2], que é definido pela razão entre uma dose de radiação de referência que produz um determinado efeito biológico, e a dose aplicada para obter o mesmo efeito biológico. Como exemplo, se a dose de 1 rad (ver tabela 1.2) de radiação X produz o mesmo efeito biológico que 0,1 rad de radiação gama, então o EBR da radiação gama será 1/0,1, ou seja, EBR igual a 10.

A relação dose / efeito ou radiosensibilidade varia segundo o tipo de matéria afectada. Por exemplo, se irradiarmos indivíduos com partículas, fortemente ionizantes α ou neutrões a relação dose / efeito é exponencial. Por outro lado, se irradiarmos com raios X ou electrões, a relação é sigmóide, ou seja, a eficácia de doses menores que 1 Gray (ver tabela 1.2; esta unidade será usada

na parte experimental) é fraca, aumentando com a dose, sendo que a partir de alguns Gy a relação dose / efeito torna-se exponencial.

Em média, para as células de um mamífero, uma dose de 1 Gy elimina entre 15 a 25% das células presentes; uma dose de 2 Gy elimina cerca de 40 a 45% e uma dose de 3Gy cerca de 50 a 70%. Acima dos 3 Gy, por cada Gy, elimina cerca de 50% das células sobreviventes [5].

1.4 Efeitos estocásticos e efeitos não estocásticos

Os efeitos estocásticos são aqueles cuja probabilidade de ocorrência é função da dose não existindo limiar, como é o caso do cancro.

Os efeitos não estocásticos são aqueles que surgem num curto espaço de tempo (dias, horas ou minutos) a partir de um valor de dose limiar, sendo que a sua gravidade é função do aumento dessa dose. Estes efeitos incluem inflamação e ulceração da pele, náusea, vômito, anorexia, diarreia, queda de cabelos, anemia, hemorragia, infecções, etc.

Alguns efeitos não estocásticos esperados para intervalos de doses absorvidas, pelo indivíduo adulto, estão ilustrados na tabela seguinte [6].

FORMA	DOSE ABSORVIDA	SINTOMATOLOGIA
Infra-Clínica	< 1 Gy	Ausência de sintomas na maioria dos adultos.
Reações Gerais Leves	1 – 2 Gy	Astenia, náuseas, vômitos.
Hematopoiética Leve	2 – 4 Gy	Função medular atingida: linfopenia, leucopenia, trombopenia, anemia. Recuperação em 6 meses.
Hematopoiética Grave	4 – 6 Gy	Função medular gravemente atingida.
Gastro-Intestinal	6 – 7 Gy	Diarreia, vômitos. Morte em 5-6 dias.
Pulmonar	8 – 9 Gy	Insuficiência respiratória, coma. Morte entre 14-36 horas.

Cerebral	> 10 Gy	Colapso do sistema nervoso central. Morte em poucas horas.
----------	---------	---

Tabela 1.3 Efeitos não estocásticos para intervalos de doses absorvidas, pelo indivíduo adulto

As principais características dos efeitos da radiação com a matéria podem ser vistas em função dos seguintes aspectos [7]:

- Especificidade: os efeitos biológicos das radiações podem ser provocados por outros agentes físicos, químicos ou biológicos.
- Reversibilidade: a célula possui mecanismos de reparo, podendo, em caso de danos parciais, re-sintetizar ou restaurar uma estrutura danificada.
- Transmissividade: a maior parte das alterações causadas pelas radiações ionizantes que afectam células e organismos não se transmitem a outras células ou outros organismos com as excepções anteriormente citadas e à irradiação das gónadas, que pode resultar em alterações transmissíveis aos descendentes.
- Radiosensibilidade: nem todas as células, tecidos órgãos ou organismos respondem igualmente à mesma dose de radiação. A radiosensibilidade das células é directamente proporcional à sua capacidade de reprodução e inversamente proporcional ao seu grau de especificidade.
- Factores de Influência: pessoas expostas à mesma dose de radiação não apresentam necessariamente os mesmos danos e o mesmo tempo de resposta. Por exemplo, o indivíduo é mais vulnerável à radiação quando criança (processo de multiplicação celular mais significativo) ou quando idoso (processo de reparo celular pouco eficiente).
- Tempo de Latência: há um período de tempo que decorre entre o momento da irradiação e o surgimento do dano visível ou detectável.
- Limiar: certos efeitos exigem, para se manifestar, que a dose de radiação seja superior a uma dose mínima. O efeito eritema por exemplo, é observado para uma dose limiar da ordem de 3,5 Gy (para raios X e gama).

Capítulo 2

Dosímetros

2.1 Dosímetros Termoluminescentes (TLD's)

Este tipo de dosímetro é constituído por cristais termoluminescentes que armazenam energia nas camadas electrónicas dos átomos. Sobre a acção de aquecimento do material, a energia é libertada em forma de luz visível e UV, sendo a quantidade de luz emitida pelo cristal proporcional à quantidade de exposição da radiação [8, 9, 10].

Os materiais mais utilizados em dosimetria pessoal são : LiF, CaF₂, CaSO₄ e Li₂B₄O₇, BeO e Al₂O₃ [11, 12, 13]. Este tipo de dosímetro, uma vez exposto à radiação ionizante, acumula a energia transferida da radiação por períodos relativamente longos (meses).

De um modo geral, os dosímetros TLD apresentam as seguintes vantagens:

- são económicos, tanto na preparação como na sua reutilização;
- alta sensibilidade ($0,2 \times 10^{-3}$ a 20 Sv – Sievert; ver tabela 1.2), com razoável exactidão e linearidade na resposta numa larga faixa de dose;
- flexibilidade na forma e tamanho;
- robustez em medidas em períodos extensos; viabilidade de processamento de leitura em larga escala.

Com relação às suas limitações, pode-se enumerar:

- inviabilidade de releitura da mesma dose, impossibilitando uma possível contra-análise;
- impossibilidade de determinação do tipo de radiação;
- alta dependência direcciona;
- dosimetria rotineira para neutrões ainda não totalmente consagrada.



Dosímetro de pulso



Dosímetro de anel



Dosímetro de tórax

Figura 2.1. – Várias formas de dosímetros TLD's utilizados

2.2 Dosímetros de alanina

A alanina é um aminoácido, constituinte das proteínas, sendo a sua fórmula química $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ [14]. Este aminoácido no corpo humano, forma parte dos processos de transporte de informação do ADN. Ao ser irradiada, algumas ligações da molécula de alanina são quebradas, aparecendo na molécula um comportamento paramagnético [15].

O espectro de EPR da molécula de alanina pode ser explicado supondo que todos os radicais se recombina rapidamente, à excepção do grupo amino (NH_2) que se une ao H do grupo COOH para formar NH_3 , devido ao efeito do momento dipolar eléctrico existente entre estes dois grupos. Esta última ligação é tão estável que a molécula de alanina sofre um dano permanente.

O interesse no estudo da alanina está no facto de, sendo este dano único e permanente (logo o comportamento paramagnético também) e sendo a amplitude do espectro de EPR proporcional à dose recebida [16], possibilita a utilização da mesma como dosímetro de radiação. Usado e considerado como bastante fiável para medir altas doses de radiação em processos industriais, tem sido também estudada a sua aplicação na medicina onde são usadas baixas doses de radiação.

No entanto a sua aplicação ainda não é muito aceite para baixas doses, devido ao facto de apresentar uma baixa razão sinal/ruído, dificultando assim a sua leitura com uma margem de erro aceitável [17].

2.3 Comparação directa para doses radioterapêuticas

A grande sensibilidade dos dosímetros TLD apresenta contudo uma desvantagem significativa na região de doses usualmente entregues em radioterapia na medida em que a relação entre a intensidade da termoluminescência detectada e a dose tende a ser supralinear a partir de valores relativamente baixos [18]. Isto implica, para além da reconstrução do sinal termoluminescente, introduzir matematicamente a correcção devido à não linearidade da resposta. Esta situação não constituirá particular problema em baixas doses radioterapêuticas mas revela-se particularmente complicado quando, por exemplo, trabalhamos em braquiterapia onde as doses são manifestamente muito elevadas.

Por outro lado os dosímetros de alanina apresentam uma excelente resposta em altas doses (linear até mesmo em radiações provenientes de centrais nucleares), sendo assim natural o seu uso apenas limitado pela necessidade de um equipamento de EPR. Tem igualmente a vantagem de não ser dependente da energia de feixe e do tipo de partícula ionizante. Para além deste facto apresenta a grande vantagem de poder ser usado directamente no paciente sem qualquer tipo de protecção especial, mesmo em situações até agora inexplorada como é o caso da braquiterapia necessitando apenas de ser protegido dos fluidos humanos.

De acordo com os níveis estabelecidos e recomendados pelo protocolo de controlo de qualidade em radioterapia da Agência Internacional de Energia Atómica [19], quer os dosímetros TLD quer os de alanina obedecem aos padrões definidos dentro do intervalo de doses onde são usualmente aplicados. O grande desafio de momento é precisamente melhorar a extracção de dose dos dosímetros de alanina a baixas doses radioterapêuticas, não necessariamente para substituição dos TLD's mas sim para tirar vantagem da sua potencial aplicação directamente *invivo*.

Capítulo 3

Radioterapia

3.1 Introdução

A radioterapia assenta no tratamento clínico através da utilização de fontes radioactivas. Uma fonte radioactiva é definida pela actividade do radioelemento, ou seja, o número de núcleos que se desintegra por segundo, sendo que quando a energia que provém da fonte interage com o organismo designa-se por dose.

A primeira unidade de medida da actividade radioactiva foi o Curie (Ci) que corresponde a 37 mil milhões de desintegrações por segundo, sendo a base desta medida a actividade de um grama de Rádio [20]. Em 1975, introduziu-se uma nova medida, o Becquerel, que é igual a uma desintegração por segundo [2]. Esta medida, embora muito pequena, é aquela que serve como referência às medidas regulamentares consagradas internacionalmente.

Associado à actividade de um elemento é importante analisar o tempo que demora a ocorrer o decaimento, a essa característica dá-se o nome de período. O período radioactivo ou semi – vida é o tempo necessário para que metade dos átomos radioactivos inicialmente presentes se desintegre. Ao fim de um período, a actividade diminui portanto para metade.

O período é uma característica fundamental de um radioelemento que nenhuma acção física pode modificar. A actividade de uma mesma massa de radioelemento é tanto mais fraca quanto mais longo for o período. Em resumo, os isótopos radioactivos emitem aquando da desintegração dos núcleos, partículas carregadas e radiação electromagnética. A actividade mede o número de desintegrações por segundo.

A grandeza que se estabeleceu para medir a interacção com a matéria chama-se dose. A dose absorvida (D) é a grandeza física principal em radiobiologia. Esta unidade indica-nos a energia média absorvida por unidade de

massa após ser sujeita a uma exposição radioactiva. Para a energia média (E), absorvida na unidade de massa (m), a relação é dada por [21]:

$$D = \frac{E}{m} \quad (3.1)$$

A unidade de dose absorvida é o Joule por quilograma (Jkg^{-1}) mais conhecida por *Gray* (Gy) [22]. Um tecido recebe uma dose de 1 Gy quando a energia comunicada é igual a um Joule por quilograma. Contudo, a primeira unidade de dose foi o *rad* (*radiation absorbed dose*) que expressa a quantidade de energia absorvida por um tecido sendo equivalente a 0,01 Gy. Esta unidade foi sendo substituída pelo *Gray* pois não oferecia uma fiabilidade para radiações com um forte poder ionizante.

Por vezes a radiação é contabilizada em termos da energia cinética libertada por unidade de massa que é definida como sendo a razão do somatório da energia cinética das partículas ionizantes carregadas, libertadas após a incidência de fótons ou neutrões, numa determinada quantidade de matéria:

$$K = \frac{\sum E_c}{m} \quad (3.2)$$

Embora denominada de Kerma a sua unidade é o Gy.

3.2 Equivalente de dose

Para uma igual quantidade de dose absorvida, os efeitos biológicos variam em função de dois factores: o débito de dose e a natureza da radiação. Assim, foi postulada uma grandeza que entra em conta com estes dois factores, o equivalente de dose. Esta grandeza foi definida essencialmente para as necessidades de radioprotecção.

O dano causado pela absorção da radiação depende não apenas da quantidade de energia depositada, mas também da sua distribuição. Se a mesma energia é depositada num volume menor, então é mais provável que os danos

sejam maiores do que se a mesma quantidade de energia for depositada num volume muito maior. Por outro lado, temos as partículas com diferentes índices de penetração na matéria como já foi referido anteriormente.

Esta conjugação de factores levou à necessidade de introduzir um factor que se designou como factor de qualidade (Q). Este factor tem em conta as diferenças relativamente à eficácia biológica dos diferentes tipos de radiações ionizantes e, conseqüentemente, a importância do risco a que essas radiações expõem, por igual dose absorvida.

Este factor é obtido através da média de um conjunto de medições experimentais, que está relacionado com o coeficiente de transferência linear de energia na água.

Assim a dose (D) é multiplicada pelo factor de qualidade (Q) para se obter o equivalente de dose (H) para uma determinada radiação. A expressão é dada por [23]:

$$H = Q \times D \quad (3.3)$$

Sendo a unidade do equivalente dose o *sievert* (Sv). A tabela seguinte apresenta valores dos diferentes factores de qualidade de acordo com o tipo de radiação.

Radiação	Factor de qualidade
Raios-x, raios γ , electrões e partículas β	1.0
Neutrões e protões, $E < 10$ MeV (eV – electrão-Volt)	10.0
Partículas α	20.0

Tabela 3.1. Factor de qualidade de diversos tipos de radiação

O equivalente de dose permite comparar entre si os efeitos das diversas radiações ionizante que possuem, pela mesma dose absorvida, riscos diferentes. Por exemplo, para uma dose de 10 Gy no esqueleto, temos o equivalente a 10 Sv em caso de irradiação por raios X, uma vez que esta radiação Q é igual a 1 (valor

referência) e acarreta um risco equivalente ao de uma dose de 0,5 Gy de rádio 226, sendo que esta radiação emite partículas α cujo factor de qualidade é igual a 20.

3.3 Débito de dose

Associado aos factores anteriores de análise da quantidade de energia transferida está o tempo que demora a transferir essa energia.

Na transmissão de energia por radiação, a eficácia biológica de uma irradiação varia segundo a dose administrada por unidade de tempo e é menor se o débito de dose for mais fraco. Esta grandeza varia muito e é da ordem do Gy por minuto em radioterapia, por exemplo 5 Gy de raios X, em poucas horas, sobre todo o corpo, matam em média um em cada dois indivíduos na ausência de tratamento. É designada pela dose letal (DL 50), ao passo que esta mesma dose, administrada durante alguns meses, causa apenas efeitos biológicos que quase não são detectáveis. Para tratar um cancro, administram-se doses totais de 40 Gy a 80 Gy, ou seja, 10 a 20 vezes do que a DL 50 em irradiação global.

A extensão dos danos causados pela radiação é dependente da dose total recebida. No entanto, também é dependente do débito à qual a dose é depositada. As estruturas biológicas têm capacidade para algum nível de reparação e alguma recuperação é possível. Isto significa que uma dada dose, depositada num curto período de tempo, tem mais probabilidade de causar danos do que a mesma dose depositada ao longo de um período alargado de tempo. O conceito de dose, portanto, só é provido de sentido ao se precisar o volume do corpo irradiado e a duração da irradiação.

3.4 A medida de dose em equipamentos radioterapêuticos

Os aparelhos de radioterapia são calibrados em função das suas características, não indicando usualmente a dose em unidades do sistema internacional (Gy) mas sim uma unidade comparativa estabelecida em função das características do aparelho. Como exemplo temos os aceleradores lineares que

são calibrados em função de uma unidade que se designa unidade monitor [24]. Por definição definiu-se que uma Unidade Monitor (UM), para um acelerador linear, dá-nos a indicação de uma dose máxima absorvida de 1cGy para um campo de 10 x 10 cm e para uma distância da fonte ao eixo de 100 cm. Se estas condições se alterarem uma Unidade Monitor corresponderá a outro valor de dose absorvida. Por outro lado, nos aparelhos em que a fonte é o Cobalto – 60 (aparelho em uso neste estudo) a característica essencial para a determinação de dose é o tempo de exposição, que é obtido em câmaras de ionização calibradas periodicamente. É de extrema importância compreender bem todos os aspectos físicos, biológicos e tecnológicos inerentes à radioterapia para ser possível obter o tratamento com o mínimo de risco para o paciente, ou seja conseguir minimizar o número de mutilações celulares e de sequelas após ser irradiado.

Para que este compromisso seja cada vez mais eficaz, é necessário desenvolver técnicas de análise mais precisas no controlo da influência das radiações ionizantes, sendo assim necessário encontrar mecanismos que caracterizem muito bem a influência da radiação na matéria.

Assim, como já referimos, surge o estudo dos dosímetros, com propriedades que permitem quantificar a energia que estamos a transferir para um paciente. É de extrema importância o estudo destes dosímetros, até porque muito daquilo que sabemos em termos práticos de dose absorvida é uma estimativa de medições feitas anteriormente. De facto, é necessário evoluir no sentido de conseguirmos obter valores o mais aproximados possíveis daqueles que permitem o menor dano no tratamento.

Capítulo 4

Alanina e o EPR

4.1 Introdução

A alanina é um dos vinte aminoácidos presentes na natureza e que possui a seguinte fórmula química $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$; existindo duas formas isoméricas: L – alanina e D – alanina e, a mistura delas, a DL – alanina. As formas L – e DL – são as mais usadas na dosimetria.

A alanina é um aminoácido que ajuda o corpo a converter a glucose em energia e elimina o excesso de toxinas existentes no corpo. Ajuda ainda a proteger as células durante uma intensa actividade aeróbia, quando o corpo “consome” as proteínas musculares com o intuito de libertar energia.

Este é um aminoácido importante para o organismo humano, tendo ainda a vantagem de possuir qualidades dosimétricas. A primeira vantagem do uso da alanina como dosímetro é esta ser inócula.

As qualidades dosimétricas da alanina devem-se ao facto de ser possível estimar a dose absorvida num determinado tecido após a exposição a uma radiação ionizante. No processo de medida, o material radiosensível (alanina) deve ser capaz de produzir um sinal proporcional à intensidade do campo radioactivo [16].

Para a alanina funcionar como dosímetro, esta deve possuir pelo menos uma propriedade física que seja uma função da medida da quantidade dosimétrica, para poder ser usada após apropriada calibração.

Ao expor a alanina a uma radiação ionizante, as suas propriedades naturais são alteradas, formando-se radicais livres (CH_3CHCOOH), que podem ser usados como uma medida da dose absorvida. Este facto permitiu classificar a alanina como um potencial dosímetro químico. Para analisar esta propriedade da alanina, é necessário recorrer a uma técnica complementar: a espectroscopia

através do EPR na medida em que os radicais livres formados pela irradiação podem ser quantificados através da sua “assinatura” em ressonância paramagnética.

Após exposta a uma radiação ionizante é possível visualizar um sinal através da técnica de EPR, que mostra uma relação linear com a dose absorvida desde um limite baixo até altas doses de radiação [25, 26].

A alanina policristalina é o composto mais usado como dosímetro/EPR, sendo ainda hoje alvo de pesquisa dado que em doses terapêuticas relativamente baixas (< 10 Gy) é ainda muito difícil reconstruir a dose a partir dos espectros de EPR.

O dosímetro de alanina/EPR é actualmente alvo de testes em muitas aplicações, desde o mapeamento *in vivo* da distribuição da dose em braquiterapia até à monitorização de doses com altos níveis de exposição industrial [27, 28, 29, 30].

O objectivo deste trabalho é mostrar todo o processo de obtenção de dose através da alanina e optimizar o processo respectivo.

4.2 Ressonância Paramagnética Electrónica (EPR)

A ressonância paramagnética electrónica consiste na absorção de energia na banda das microondas pelo *spin* do electrão desemparelhado na presença de um campo magnético estudando-se as estruturas das substâncias com base nesse pressuposto. Esta técnica permite assim identificar a distribuição de um electrão desemparelhado numa molécula, fornecendo várias informações sobre os níveis de energia [30,31].

Na natureza podemos observar que quando uma partícula está ligada a algum tipo de interacção, a energia da partícula não pode ter um valor arbitrário, ou seja, possui uma gama de valores possíveis para os estados de energia. Este facto conduz a consequências muito importante que formam a base da técnica de EPR.

Classicamente, um electrão pode ser considerado como sendo uma esfera carregada negativamente movendo-se numa órbita circular em volta do núcleo.

Este movimento produz uma corrente circular na direcção oposta ao movimento do electrão. Esta corrente produzida gera um campo magnético que, segundo a teoria electromagnética, é equivalente ao de um pequeno íman colocado no centro do círculo e orientado perpendicularmente ao plano da órbita. As propriedades deste íman são descritas pelo momento de dipolo magnético, μ . O valor de μ gerado pelo movimento orbital do electrão está associado ao momento angular orbital, L , pela relação:

$$\vec{\mu} = -\frac{e}{2m_e} \vec{L} \quad (4.1)$$

Ou seja, para o momento angular orbital temos:

$$\vec{\mu}_L = -\mu_B \vec{L} \text{ sendo } \mu_B = \frac{e}{2m_e} \quad (4.2)$$

onde o parâmetro μ_B é chamado magnetão de Bohr. Desta forma, podemos associar uma energia potencial de origem magnética que depende da orientação e do valor de μ . O valor de μ , contém a informação consistente da corrente, geometria e orientação da espira. Na equação 4.2, vemos que um átomo com uma camada electrónica incompleta, possui um momento magnético orbital não nulo. Para além disso, o electrão possui um momento cinético intrínseco \vec{S} , número quântico de *spin*, e que pode ser igual a $+\frac{1}{2}$ ou $-\frac{1}{2}$. Quando possuímos vários electrões num átomo, surge a problemática do seu acoplamento. Para átomos leves, verifica-se que a forma de acoplamento mais observada é dada pelo acoplamento LS (acoplamento de Russel – Saunders). Neste tipo de acoplamento, os momentos angulares orbitais dos electrões, \vec{l}_i , interagem para produzir um momento angular orbital total, \vec{L} , e os *spins* dos electrões, \vec{s}_i , interagem para produzir um *spin* total, \vec{S} , de acordo com as relações:

$$\vec{L} = \sum \vec{l}_i \quad ; \quad \vec{S} = \sum \vec{s}_i \quad (4.3)$$

A soma sobre as camadas completas será: $\vec{L} = 0$ e $\vec{S} = 0$. Sendo que \vec{L} só pode possuir valores discretos.

O momento orbital e o *spin* interagem de forma muito fraca (interacção *spin* – orbital), originando um momento angular total, J , com o seguinte conjunto discreto de valores:

$$J = L + S; L + S - 1; \dots ; L - S + 1; |L - S| \quad (4.4)$$

E os valores próprios de J :

$$J^2 = J(J+1) \hbar^2 \quad (4.5)$$

Em concordância com a equação 4.2, podemos escrever:

$$\vec{\mu}_S = g_s \mu_B \vec{S} ; \quad \vec{\mu}_L = g_L \mu_B \vec{L} \quad (4.6)$$

onde g é designado por factor giromagnético.

Quando um campo magnético externo é aplicado sobre um material paramagnético, os momentos de dipolo tenderão a orientar-se em torno da direcção do campo, ou seja, vão surgir forças que tendem a orientar os momentos na direcção do campo magnético externo, \vec{B}_0 . A direcção de rotação do *spin*, que inicialmente era ao acaso, toma a direcção do campo magnético externo aplicado, mas o sentido do *spin* pode estar para cima ou para baixo ($\pm \frac{1}{2}$). Estas duas situações apresentam energias diferentes que são dadas pelo Hamiltoniano do sistema. O Hamiltoniano de um estado L e S na presença de \vec{B}_0 é, portanto:

$$H = \vec{\mu}_S \vec{B}_0 + \vec{\mu}_L \vec{B}_0 \quad (4.7)$$

Em relação ao momento magnético total J , a energia potencial pode escrever-se como:

$$H = g_l \mu_B J \vec{B}_0 \quad (4.8)$$

onde g_l é o factor de Landé dado por:

$$g_l = 1 + \frac{J(J+1) + S(S+1) - L(L+1)}{2J(J+1)} \quad (4.9)$$

Este campo magnético externo leva à separação da energia, provocando uma variação discreta dos seus valores.

A energia que resulta dos diferentes estados de *spin* sob acção de um campo magnético \vec{B}_0 designa-se por efeito de Zeeman e o desdobramento da linha original designa-se por estrutura fina. Esta energia depende de \vec{B}_0 e do μ do electrão.

O efeito de Zeeman, referido anteriormente, consiste na interacção dos momentos magnéticos electrónicos com o campo magnético externo sendo o hamiltoniano dado por:

$$H_1 = g \mu_B \vec{B}_0 S_z \quad (4.10)$$

onde o campo magnético está direccionado na direcção arbitrária z . Existe também a considerar a interacção Zeeman dos momentos magnéticos nucleares presentes com o campo magnético dada por:

$$H_2 = g_n \mu_B \sum \vec{B}_0 I_z \quad (4.11)$$

Como esta interacção é aproximadamente 1800 vezes mais fraca que a dada pela equação 4.10, devido ao facto de μ_B ser inversamente proporcional à massa da partícula, as duas contribuições são desprezadas e, desta forma,

desprezamos H_2 . Como exemplo, para um único electrão, se considerarmos que o momento orbital é $l = 0$, temos $J = \pm \frac{1}{2}$ e o valor de g para o electrão 2,0023 (normalmente considera-se $g = 2$). Sendo o hamiltoniano dado por:

$$H = \pm \mu_B \vec{B}_0 \quad (4.12)$$

Na figura seguinte podemos visualizar a separação dos níveis em função de \vec{B}_0 .

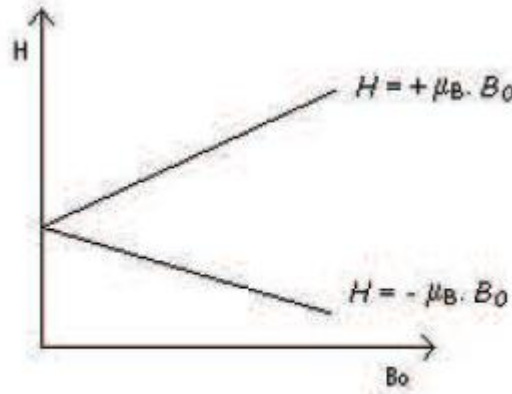


Figura 4.1. Separação dos níveis em função de \vec{B}_0 .

A diferença de energia entre estes dois estados cresce proporcionalmente ao campo magnético, como foi mostrado na figura anterior. Supõe-se que os electrões desemparelhados possuem todos a mesma energia na ausência do campo magnético externo \vec{B}_0 .

A interacção hiperfina consiste no acoplamento entre os momentos magnéticos electrónico e nuclear que no caso das orbitais S possui valor nulo, devido a interacção dipolo – dipolo anular-se devido à configuração esférica da orbital. O hamiltoniano correspondente a este tipo de interacção é dado por:

$$H_3 = -g \cdot g_p \cdot \mu_B \cdot \mu_B^n \left\{ \sum \left[I_i \frac{S}{r_i^3} \right] - 3 \sum \left[\frac{(I_i \cdot r_i)(S \cdot r_i)}{r_i^5} \right] \right\} \quad (4.13)$$

onde n é o número de núcleos presentes, g_p é o factor giromagnético do protão, I_i é o *spin* de cada um dos núcleos e r_i a coordenada relativa entre os núcleos e o electrão.

A Interacção Hiperfina isotrópica foi introduzida por Fermi sendo o hamiltoniano dado por:

$$H_4 = A_i \sum (I_i \cdot S) \quad (4.14)$$

onde A_i é a constante de interacção hiperfina que corresponde à interacção do *spin* electrónico com cada um dos núcleos sendo o valor dado por:

$$A_i = \left(\frac{8\pi}{3} \right) \cdot g \cdot g_n \mu_B \cdot \mu_B^n |\Psi(r_i = 0)|^2 \quad (4.15)$$

sendo ψ a função de onda do electrão. Esta interacção apenas será diferente de zero quando o electrão tiver uma probabilidade finita de se encontrar nos núcleos. Estes são os quatro tipos de interacção existentes para um só electrão cujos hamiltonianos são, respectivamente, H_1 (efeito de Zeeman electrónico), H_2 (efeito de Zeeman nuclear), H_3 (interacção hiperfina) e H_4 (interacção hiperfina isotrópica).

Na prática a técnica de EPR consiste em induzir transições entre níveis de energia, produzindo linhas espectrais características do material em estudo. Estas transições são conseguidas mediante um campo magnético variável perpendicular ao campo \vec{B}_0 , cuja frequência é tal que a energia dos fotões incidentes é a necessária para provocar a transição. Se emitirmos fotões de igual frequência e variarmos o campo magnético, as transições de nível ocorrem a distintos valores de \vec{B}_0 . Quando ocorre uma diferença de energia, entre os estados possíveis, igual à energia dos fotões é criada uma condição de ressonância em que os electrões absorvem energia dos fotões mudando a

orientação de *spins* passando para um nível superior. Esta condição de ressonância é dada por:

$$h\nu = g\mu_B\vec{B}_0 + A.I_z \quad (4.16)$$

onde h é a constante de Planck e ν a frequência. Assim, se emitirmos fótons para uma amostra e medirmos a quantidade que regressa, quando o campo alcança a condição de ressonância veremos que a quantidade medida será menor.

Quando estamos fora da zona de ressonância a amostra é totalmente transparente aos fótons, pois estes não possuem a frequência (energia) necessária para provocar a transição entre os níveis. Assim é necessário possuir uma frequência que possibilite a condição de ressonância, que para o EPR ocorre na gama das microondas (8 ~ 10 GHz), e um campo magnético entre 1 e 5 kG.

Contudo se a potência das microondas aplicada for suficientemente alta para promover a maioria dos *spins* para o nível de energia mais alto, ou o tempo de relaxação muito longo, para que a quantidade do nível mais baixo seja restabelecida, pode ocorrer uma saturação do sinal de EPR.

O sinal emitido pelo espectrómetro EPR é representado por:

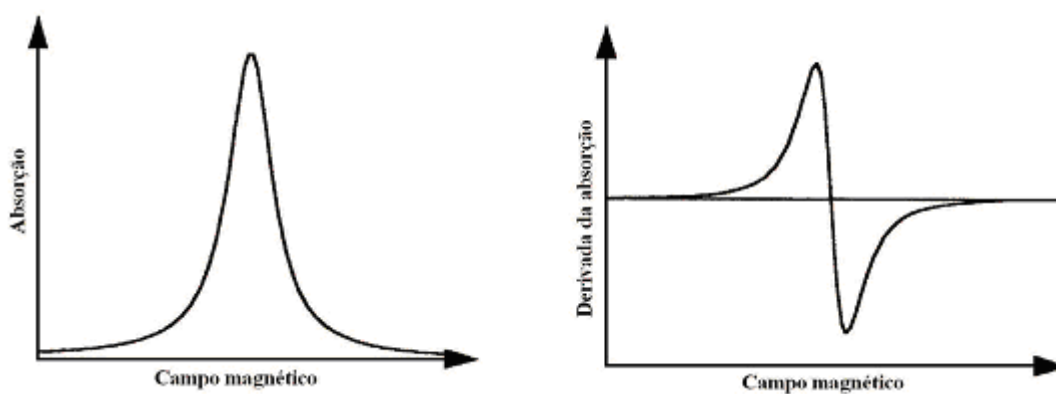


Figura 4.2. Sinal típico emitido pelo EPR

O sinal é caracterizado pela largura a meia altura (ΔH), pelo valor de H (campo central) e pela intensidade como mostra a figura seguinte.

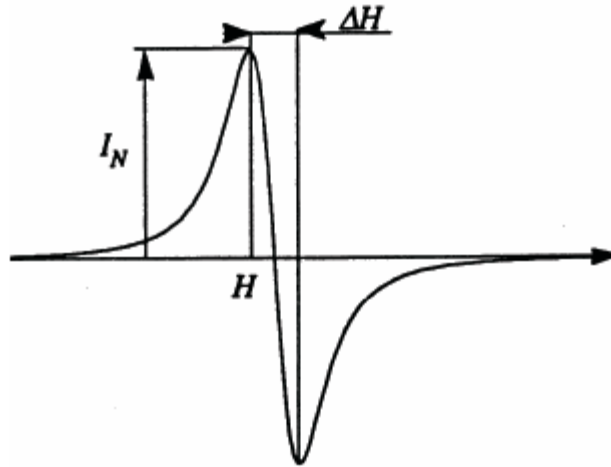


Figura 4.3. Sinal típico emitido pelo EPR em função da intensidade (I_N), da largura a meia – altura (ΔH) e de H

A largura a meia – altura está relacionada com a interação hiperfina e com os valores de g induzidos pela desordem cristalográfica, o valor de H permite calcular o valor de g (expresso em Hz/G) através da relação:

$$g = 0,71448331 \times 10^6 \times \frac{\nu_0}{H} \quad (4.17)$$

que é obtida relacionando $\xi = \frac{g\mu_B 2\pi}{h}$ com $\nu = \frac{\xi_B}{2\pi}$.

Por fim, I_N , é a intensidade que está ligada à densidade total de *spins* da amostra. A partir dos parâmetros usados na obtenção do sinal de EPR é possível calcular a densidade de *spins* correspondente através da relação:

$$N_{\text{spins}} = K \frac{I_N \Delta H^2 H}{G_e H_{\text{mod}} P^{1/2}} \quad (4.18)$$

em que:

- H_{mod} é a amplitude do campo magnético de baixa frequência;
- P é a potência de microondas;

- G_E o ganho da medida;
- K constante obtida por calibração com uma amostra de DPPH (*Diphenylpicryl-hydrazyl*), também usada na calibração do valor g .
- ΔH largura a meia altura;
- I_N a intensidade do sinal.

4.3 Alanina Irradiada

Já referimos que ao irradiar-se a alanina, esta forma radicais livres, que constituem um sistema paramagnético. [32,33] Ao introduzirmos um dosímetro de alanina numa cavidade de EPR este vai ficar sujeito à acção de um campo magnético constante. Ao aplicar-se de seguida um campo magnético variável que provoque a ocorrência de transições entre níveis de energia, estas transições obedecem à seguinte relação:

$$h \nu = E_2 - E_1 \quad (4.19)$$

sendo que para o momento magnético de um radical livre temos a seguinte condição de ressonância:

$$h \nu = 2 \mu B_0 \quad (4.20)$$

onde μ é o dipolo magnético e B_0 o campo magnético. Ao entrar em ressonância o momento magnético do radical livre é excitado passando para um nível mais energético. Este estado excitado possui uma duração que é dependente da interacção do momento magnético com a vizinhança. As fontes possíveis de interacção que provocam a emissão são a *spin* – rede cristalina (com o tempo T_1) ou a *spin-spin* (com o tempo característico T_2) [34].

O dosímetro encontra-se numa cavidade ressonante que permite detectar a absorção de energia por parte dos radicais sendo de realçar que a absorção de energia é proporcional ao número de momentos magnético existentes.

Para o caso concreto da alanina vamos tentar explicar o espectro obtido por EPR. Ao irradiar a molécula quebram-se várias ligações, que se reorganizam rapidamente. Durante muitos anos pensou-se que a alanina formava um só tipo de radical. Contudo veio-se a verificar que existe a formação de três tipos de radicais. Dois desses radicais contribuem para cerca de 90 a 95% do sinal obtido. O primeiro radical, também designado por SAR “*stable alanine radical*” [35], é formado através da libertação de um protão, sendo que o sinal de EPR resulta da interacção do electrão desemparelhado e o protão que provém do carbono (C₂), de acordo com a figura seguinte:

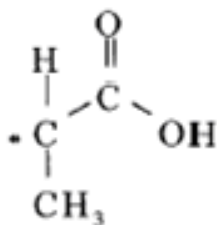


Figura 4.4. Estrutura do radical R1 da alanina SAR (*stable alanine radical*)

O segundo radical é resultado de uma interacção hiperfina do protão do grupo metilo com três permutas não equivalentes com protões do grupo amino [35]. O grupo amino não possui rotação livre mas os protões estão situados em posições que são determinadas pela difracção de neutrões.

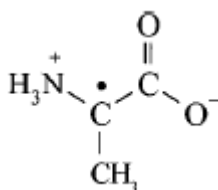


Figura 4.5. Radical R2 da alanina

Por fim, o terceiro radical, R3, resulta de duas tensões hiperfinas [35]. Em ambas as tensões a característica é a ligação entre o electrão desemparelhado e a rotação espontânea do grupo metilo.

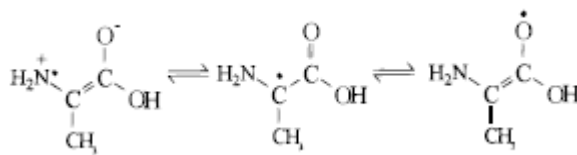


Figura 4.6. Radical R3 da alanina

Este radical é ainda alvo de investigação quanto ao sinal de EPR sendo muito provável que esteja associado ao ruído que o sinal apresenta.

4.4 EPR aplicado à alanina

Nos espectros de EPR da alanina irradiada, observa-se que os quatros núcleos de hidrogénio possuem a mesma constante de interacção hiperfina, devido ao facto da temperatura ambiente e a agitação térmica provocada pelo electrão nos núcleos serem semelhantes.

A interacção do electrão desemparelhado na alanina irradiada é restringida a quatro protões (três do grupo metilo e o protão do carbono), isto porque o ^{12}C não possui *spin* próprio.

A função de onda do electrão desemparelhado pode ser considerada como a de um electrão numa orbital *s*, com um núcleo de *spin* total equivalente a 2 (isto deve-se unicamente ao facto dos quatros protões serem equivalentes). Neste caso temos uma onda esférica (orbital *s*) onde a interacção dipolo – dipolo anula-se ($H_3=0$) devido ao ser hamiltoniano ser nulo:

$$\int \Psi_s^* H_{d-d} \Psi_s d^3r = 0 \quad (4.21)$$

E em que o hamiltoniano total será dado por:

$$H = H_1 + H_2 + H_3 + H_4 \quad (4.22)$$

Como $H_3 = 0$, e podemos desprezar H_2 pelos motivos já referidos anteriormente, então o hamiltoniano total da alanina será:

$$H = g\mu_B S_z + A \sum I_i S_z \quad (4.23)$$

onde A é a constante de interacção hiperfina e I o *spin* nuclear equivalente, ou seja, a soma dos quatro *spins* nucleares. Considerando que, devido ao campo magnético externo, o *spin* electrónico está orientado preferencialmente na direcção arbitrária z , o hamiltoniano que se obtém é dado por:

$$H = g\mu_B S_z + A \sum I_{zi} S_z \quad (4.24)$$

Considerando que $S_z = \pm \frac{1}{2}$ e $I_z = \pm 2, \pm 1, 0$, temos os seguintes níveis de energia para este hamiltoniano:

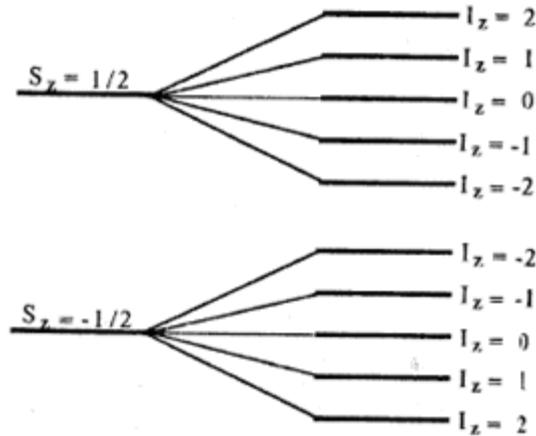


Figura 4.7. Níveis de energia correspondentes ao electrão desemparelhado ao interagir com os quatro prótons e o campo magnético externo, descritos pela equação 4.24

As transições permitidas são cinco, uma para cada valor de I_z em que $\Delta S = 1$ e $\Delta I = 0$. Se induzirmos a transição entre níveis, iremos observar cinco linhas espectrais características da alanina irradiada. Estas transições são conseguidas mediante um campo magnético variável perpendicular ao campo B_0 , cuja

frequência é tal que a energia dos fótons incidentes é a necessária para provocar a transição.

A relação de intensidade das linhas espectrais é dada pelo número de combinações distintas de *spins* nucleares que resultam num dos valores de I_z . Podemos assim obter:

- $I_z = 2$ de uma só forma (os quatro alinhados);
- $I_z = 1$ de quatro formas (três alinhados e um desalinhado);
- $I_z = 0$ de seis formas

Assim, as intensidades das linhas estão na relação 1 : 4 : 6 : 4 : 1 [36]. De igual forma os valores para os respectivos campos centrais são aproximadamente 3425, 3450, 3475, 3500 e 3525 Gauss, sendo assim possível determinar os valores de g respectivos de acordo com a equação 4.17 (página 27). É de acrescentar que o Hamiltoniano dado pela equação 4.24 corresponde à alanina na forma cristalina pura. Apesar de neste trabalho, se estudar a alanina policristalina, o referido Hamiltoniano permite descrever as cinco linhas espectrais. Para o cristal de alanina, as linhas dependem da orientação dos cristais em relação ao campo magnético. Devido à utilização da alanina amorfa (ou policristalina), os espectros obtidos não correspondem a nenhuma direcção em particular, pois todas as direcções são equivalentes.

Apesar desta formulação simples, é conhecida a extrema complexidade do sinal de EPR da alanina irradiada. É bem conhecido que o uso da simples medida da intensidade pico-a-pico, referente ao pico central do espectro de EPR para determinar a dose de irradiação, apresenta enormes erros em variadas situações. Isto acontece porque é usual medir a intensidade considerando apenas um único centro paramagnético (de acordo com a teoria atrás desenvolvida). Em várias ocasiões, foi observada uma característica multicomponente dos espectros da alanina irradiada. Ao examinar o efeito da exposição à luz ultra-violeta de dosímetros de alanina, *Wiser et al* verificaram que cada uma das cinco linhas do espectro teórico de EPR se desdobrava em duas [34]. *Callens et al* demonstraram, usando um método estatístico multi-variacional de descomposição do sinal, que o espectro de EPR da alanina irradiada é uma composição de, pelo menos, três componentes [33]. Por outro lado, *Rakvin* [36] mostrou, através da

variação de modulação de amplitude e frequência, que o espectro de EPR da alanina pode ser melhor simulado considerando a existência de duas espécies de radicais cujas contribuições são então responsáveis pela duplicação de cada um dos cinco picos de ressonância paramagnética electrónica geralmente observados. Assim, actualmente, o espectro da alanina irradiada é usualmente considerado como um conjunto de cinco linhas, cada uma desdobrada em duas .

Relativamente ao terceiro radical produzido pela alanina ainda não se sabe ao certo qual a sua função podendo mesmo ser um dos factores que dificulta a extracção do sinal para baixas doses.

Contudo verifica-se para este método uma série de vantagens:

- independência da intensidade do sinal em relação à humidade e à temperatura;
- alta sensibilidade;
- pouca perda de sinal com o tempo;
- independência da energia;
- informação cumulativa com a dose.

4.5 Reconstrução teórica do espectro da alanina

O espectro da alanina, formado por cinco sinais duplos (como foi esquematizado na figura 4.7) torna-se, naturalmente, de difícil reconstrução. Tradicionalmente, um sinal de EPR (que representa uma probabilidade entre dois níveis de energia) pode ser matematicamente representado por uma lorentziana ou gaussiana, dependendo da largura a meia altura (o que traduz um sinal mais “cristalino” ou mais “amorfo”, respectivamente).

No caso deste trabalho, devemos fazer o ajuste a dez gaussianas representativas de dez transições verificadas por EPR. Atendendo a que o ajuste matemático de funções derivadas é muito sensível à flutuação numérica, optou-se por utilizar o sinal integrado em alternativa ao uso do sinal obtido directamente do equipamento de EPR (pois este é uma derivada). Após o ajuste, procedeu-se à reconstrução teórica final [37].

Capítulo 5

Espectrômetros de Ressonância Paramagnética Electrónica (*electronic paramagnetic resonance* – EPR)

5.1 Estrutura básica de um espectrómetro de EPR

Na maioria dos espectrômetros de EPR em operação, a fonte de radiação é um oscilador de microondas com válvula *Klystron*. Esta válvula exige uma corrente contínua de valor relativamente alto, a qual pode ser sintonizada electrónica ou manualmente.

A transmissão da radiação de microondas é realizada através de guias de onda com secções rectangulares, cujas dimensões são da ordem de 3,2 cm.

A célula de absorção é uma cavidade ressonante, onde a radiação de microonda é concentrada. A cavidade de microonda é obtida com uma secção de guia de onda fechada, em que o comprimento é determinado pela frequência de radiação.

Na parede que liga a guia de onda à cavidade, existe uma pequena abertura designada de íris, que controla a quantidade de radiação que penetra na cavidade. Assim, para que a condição de ressonância seja atingida, a frequência do oscilador de microonda e a cavidade ressonante devem estar sintonizadas.

O equipamento é composto pelas seguintes unidades:

- Electroíman com fonte de alimentação e sistemas reguladores e de medida do campo magnético;
- Gerador de microondas (válvula *Klystron*) com fonte de alimentação, unidade de estabilização de frequência (um atenuador que controla os níveis de energia no campo de microondas) e potência;
- Sistemas de processamento e registro do sinal de EPR;
- Dispositivos para medidas em diferentes temperaturas.

As figuras 5.1 e 5.2 mostram uma foto e um esquema básico de um espectrómetro de EPR (Bruker ESP 300), do Departamento de Física da Universidade de Aveiro.



Figura 5.1. Espectrómetro de EPR

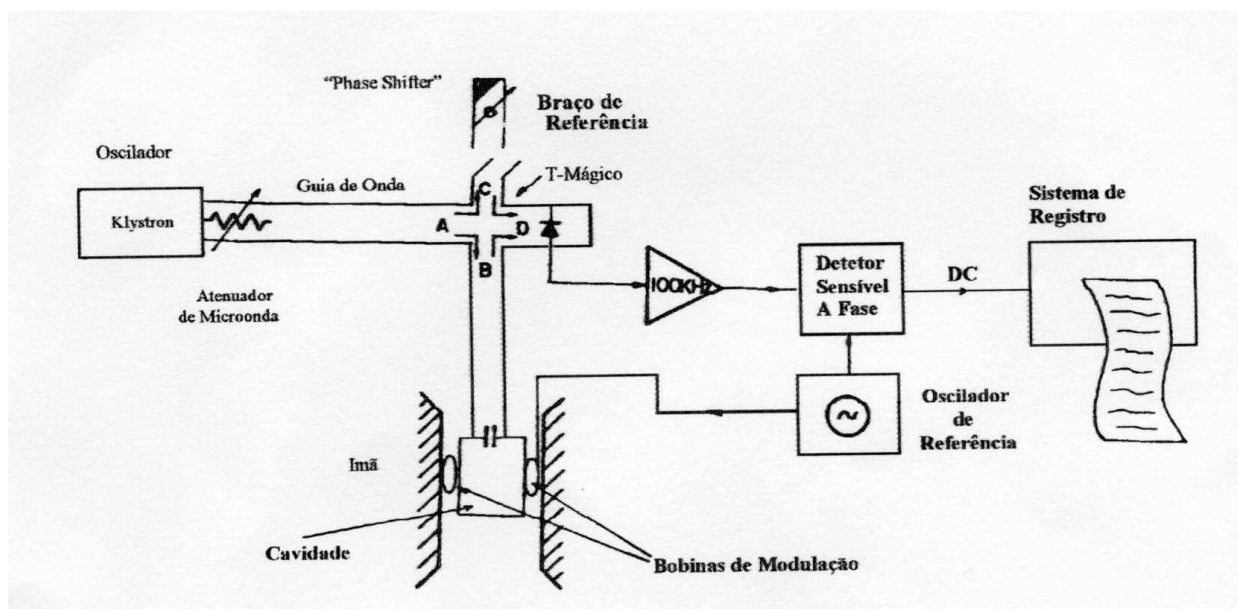


Figura 5.2. Esquema do Espectrómetro de EPR

5.2 Produção e Estabilização do Campo Magnético

O Campo Magnético é produzido por electroímans capazes de gerar campo suficientemente homogéneo sobre a amostra, sendo possível varrer linearmente o campo de zero a alguns milhares de Gauss, dependendo da aplicação.

O campo não só deve ser homogéneo no espaço da amostra, como também constante no tempo. Esta homogeneidade é obtida através de peças polares, convenientemente adaptadas para cada aplicação.

O espectro decorre do varrimento do Campo Magnético, sendo necessária a existência de um dispositivo, que actua de forma automática na velocidade de deslocamento do sistema de registo, para que exista uma perfeita correspondência entre a posição do espectro registado e o Campo Magnético.

Este dispositivo permite o deslocamento manual do registo no campo, havendo assim uma melhor inspecção visual de um determinado ponto do espectro.

5.2.1 Gerador de microondas

A válvula osciladora *Klystron* consta de um cátodo aquecido por corrente contínua, um ânodo e um eléctrodo reflector.

O ânodo é uma cavidade adjacente a uma espécie de jaula, com paredes de grades metálicas em frente ao cátodo e ao reflector. Esta cavidade é constituída pelo corpo principal da válvula, para que o ânodo fique ligado ao potencial de terra. Lateralmente, o ânodo termina numa janela de material isolante acoplada ao guia de onda. As dimensões da cavidade determinam o comprimento de onda da frequência fundamental.

A frequência de oscilação da válvula *Klystron* pode ser alterada com um parafuso de sintonia, permitindo a sintonia entre a frequência de oscilação e a frequência de ressonância da cavidade.

Para controlar a sintonia da cavidade e do *Klystron*, os espectrómetros possuem um sistema de travagem de frequência ou controlo automático de

frequência (CAF). Este sistema baseia-se na modulação do potencial do reflector da válvula *Klystron* com um pequeno sinal alternado de alguns KHz. Se a frequência de microondas produzida pela válvula *Klystron* não coincidir com a frequência de ressonância da cavidade, a modulação aplicada ao reflector dá origem a uma tensão de erro na saída do detector que está em fase.

Assim, através da polaridade da tensão de erro, é possível identificar se o desvio ocorre para cima ou para baixo da frequência de ressonância da cavidade.

Para o bom funcionamento do sistema CAF, é necessário que o oscilador de microondas opere na mesma frequência que a ressonância da cavidade; logo, o sistema não deve operar livremente, pois tanto o oscilador como a cavidade estão sujeitos a variações. Então, para contornar este problema é necessário fazer com que a sintonia da cavidade acompanhe os desvios do oscilador, ou com que a frequência do oscilador seja ajustada para que a cavidade permaneça sintonizada.

5.2.2 Ponte de Guia de Onda

No sistema apresentado para o espectrómetro de EPR (figura 5.2), a potência de microondas gerada pela válvula *Klystron* é aplicada numa estrutura de guias de onda, a *Híbrido-T* ou *T-mágico*. Neste dispositivo, a potência presente na entrada (A) divide-se entre o braço (B) que vai para a cavidade e o braço de referência (C). A potência reflectida nestes dois braços dirige-se para o detector (braço D).

Se toda a potência incidente na cavidade ressonante for absorvida e nenhuma parcela for reflectida pelo braço de referência, a potência incidente no detector será nula.

Quando a amostra presente na cavidade entra em ressonância, por efeito do campo estático e do campo de microondas, a absorção no braço B aumenta, destruindo o equilíbrio e enviando a potência para o braço D. Esta potência é sentida no detector.

O diodo de microondas não opera eficientemente em correntes próximas do zero, por se tratar de uma região sem linearidade. Este inconveniente pode ser

controlado fazendo com que parte da potência seja reflectida no braço de referência (C), através da dessintonização do *Phase Shifter* colocado neste braço. A corrente de polarização, necessária para o detector, pode ser obtida sem a utilização do braço de referência (com atenuação da intensidade do sinal), através do desacoplamento da cavidade ressonante.

Num espectrómetro típico, o *T-mágico* está ligado à válvula *Klystron* através de um isolador e de um atenuador.

O isolador é um dispositivo, onde os sinais de microondas encontram baixa atenuação quando circulam num sentido e alta atenuação quando circulam em sentido contrário. Assim, os sinais reflectidos pela ponte são impedidos de retornar a *Klystron*, o que poderia causar instabilidade nas oscilações.

O atenuador é uma peça de material dieléctrico, com uma superfície condutora que se introduz no guia de onda para absorver a fracção da potência gerada pela válvula *Klystron*.

5.2.3 Cavidade Ressonante

As exigências fundamentais para o bom desempenho de uma cavidade ressonante é a sintonia da cavidade na mesma frequência do oscilador.

A amostra deve estar situada na região de máximo campo magnético e de forma a não existir na cavidade materiais de forte absorção na região de campo eléctrico, ou seja, materiais com perdas dieléctricas como a água.

Normalmente, nos espectrómetros comerciais são encontradas cavidades rectangulares e cilíndricas.

O acoplamento entre o guia de onda e a cavidade é feito através de uma abertura na parede da íris. A amostra é introduzida na cavidade por um tubo para que a sua posição coincida com o máximo de campo magnético, permitindo a máxima absorção na ressonância. Estas exigências restringem o tamanho da amostra e se não forem tidas em conta, torna-se difícil sintonizar a cavidade.

Nos espectrómetros de EPR, o oscilador pode ser submetido a duas situações: sintonia e operação. Na condição de sintonia, um sinal variável é aplicado ao reflector da válvula *Klystron*, para produzir um varrimento da tensão e

consequentemente da frequência, de forma a que o modo de operação do oscilador possa ser visto no monitor do osciloscópio. A forma da figura obtida no monitor é importante para o perfeito ajuste da sintonia da cavidade ressonante com o *Klystron*. Essa sequência de operações para sintonia da cavidade e ajuste do acoplamento, através da observação do modo *Klystron* no monitor, é mostrada na figura 5.3.

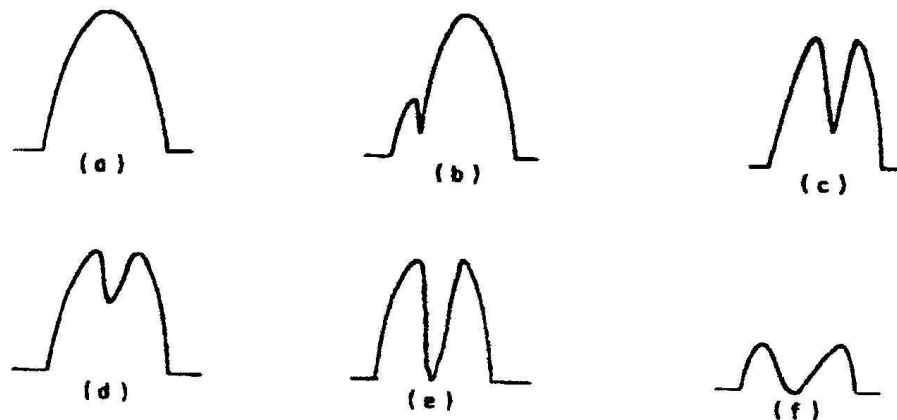


Figura 5.3 Sequência de ajustes de sintonia e acoplamento

A explicação das diversas sequências é a seguinte:

- a) *Klystron* completamente fora de sintonia;
- b) Detecção da absorção da cavidade, mas o *Klystron* não está correctamente sintonizado;
- c) *Klystron* sintonizado;
- d) Cavidade pouco acoplada;
- e) Cavidade correctamente acoplada;
- f) Cavidade sobreacoplada.

5.2.4 Modulação de Campo e Sistema de Detecção

A sensibilidade do sinal detectado pode ser aumentada através do recurso à modulação do campo magnético estático aplicado à amostra, por um sinal alternado. Este recurso é realizado pelas bobinas de modulação de campo (bobinas de Helmholtz), dispostas externamente à cavidade, ainda que muito próximas, nas quais é aplicado o sinal de 100 KHz.

Este sistema de modulação de campo apresenta duas vantagens. Em primeiro lugar, o ruído não está próximo de 100 KHz (pois poderia eventualmente aparecer como modulação) melhorando assim a relação sinal – ruído. Em segundo lugar, o sinal resultante da detecção é alternado (AC), sendo muito mais fácil de amplificar do que um sinal contínuo (DC), produzindo um sinal mais intenso na saída.

O detector usado, na maioria dos casos, é um detector sensível à fase (*Phase-Sensitive Detector – PSD*) designado de detector coerente ou amplificador *lock-in*. O detector sensível à fase opera através da comparação do sinal recebido do detector da ponte de microondas, tendo como referência a frequência de 100 KHz das bobinas de modulação.

O oscilador, que produz a referência de 100 KHz, é preparado para que a sua saída possa sofrer um ajuste de fase, tornando o sinal observado mais intenso. Com o sinal de modulação, o campo efectivamente aplicado à amostra é constituído por uma componente constante e uma componente alternada na frequência de modulação (100 KHz).

Durante o processo de aquisição de dados, a componente constante é linearmente varrida sobre uma determinada faixa ΔH , em torno de H_0 (campo central).

Admitindo que o varrimento do campo é suficientemente lento comparado ao período do sinal de modulação para pequenos deslocamentos do campo, então ocorrem muitos ciclos de modulação. Nestas situações, o campo pode ser considerado como efectivamente constante. Daí que a modulação resultante é transformada em modulação do sinal de microonda, sendo observada como modulação da absorção da amostra, conforme mostra a figura 5.4.

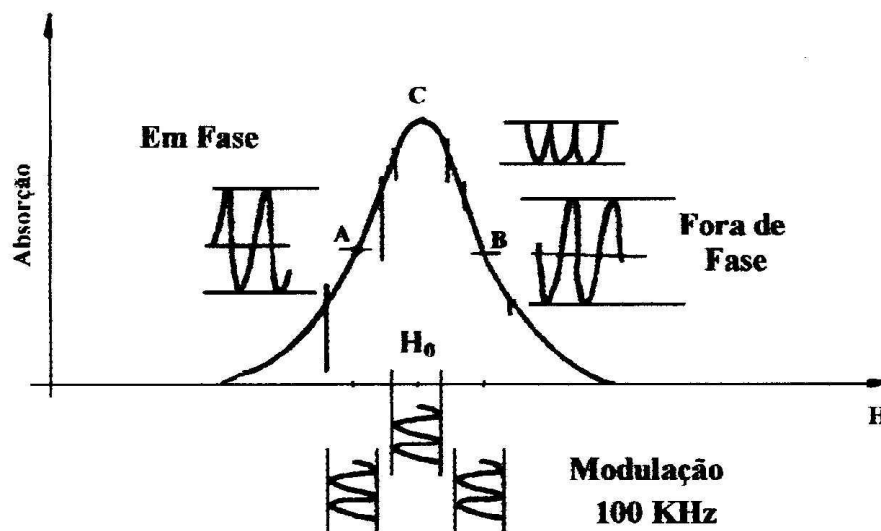


Figura 5.4. Modulação do campo na curva de absorção

Assim, constata-se que, para campo inferiores ao da ressonância (região AC), a modulação da absorção tem a mesma fase que a modulação de campo e a fase oposta para campos maiores que H_0 (região C-B). Na ressonância (ponto C), o sinal aparece como uma rectificação da onda completa, ou seja, ponto onde está a ocorrer a mudança da modulação da mesma fase para a fase oposta.

Na saída do detector de microondas, se decompusermos o sinal recuperado nas suas componentes harmónicas, regiões AC e CB, o fundamental será a componente de maior amplitude em torno do ponto C. Supondo que o detector opera numa região linear (corrente vs tensão), as amplitudes e as fases harmónicas, que compõem o sinal modulado, dependerão fundamentalmente em cada ponto, da forma da curva de absorção.

5.2.5 Amplitude de modulação na largura da linha

A saída do detector sensível à fase é capaz de identificar o sinal da derivada da curva de absorção, mas a sua saída é apenas uma curva de absorção que se aproxima da derivada real.

A curva da derivada é sempre rigorosamente aproximada para que a detecção seja linear, o campo magnético deve ser apenas varrido numa pequena parte da linha de absorção, ou seja, a amplitude de modulação de 100 KHz deve ser pequena em comparação com a largura da linha.

Contudo, se a modulação não for menor do que a largura da linha, pode ocorrer uma distorção na forma da linha observada. No entanto, o ajuste da amplitude de modulação deve ser feito de forma a permitir aumentos proporcionais na amplitude do sinal detector, sem que ocorram deformações na forma da linha observada. A amplitude de modulação não pode ser muito pequena, para não comprometer a relação sinal – ruído.

Capítulo 6

Fabrico dos dosímetros

A primeira fase experimental consiste no fabrico dos dosímetros que vão ser usados para a detecção do sinal da radiação.

Estes dosímetros são desenvolvidos a partir da alanina em pó. No nosso caso, foi usado uma amostra de 80 % de DL – Alanine produzida pela Sigma Aldrich (ref. A7502- Batch #104k0123) com uma pureza de 99% e 20 % de parafina com o objectivo final de formar uma pastilha.

O procedimento para a fabricação de aproximadamente 50 dosímetros, consistiu em medir 4,104 g de alanina em pó e 1,161 cm³ de parafina. Esta medida de parafina foi obtida através da análise da sua densidade relativa ($\rho = 0,864 \text{ g.cm}^{-3}$) e a correspondência de 20 % em massa, ou seja, 0,8208 g.

Esta preparação é efectuada misturando uniformemente a parafina com a alanina, de forma a obter uma pasta consistente e resistente (figura 6.1).

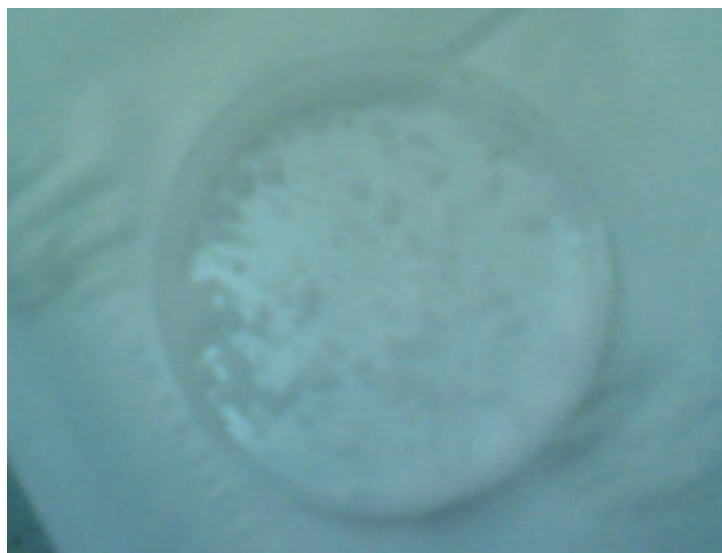


Figura 6.1. Pasta consistente de Alanina e Parafina

Após a formação desta pasta, é necessário criar estruturas uniformes e compactas utilizando uma prensa hidráulica. Nessa prensa, é colocado um dispositivo (figura 6.2) com uma pequena quantidade da pasta, que permite obter dosímetros com uma forma cilíndrica.



Figura 6.2. Moldes para a fabricação dos dosímetros

Nesse dispositivo, a pasta é comprimida com a ajuda de uma prensa hidráulica (figura 6.3), efectuando-se uma compressão à taxa de $10^3/\text{m}^2$.



Figura 6.3. Prensa

Após a compressão, o dosímetro é retirado do dispositivo (figura 6.4).



Figura 6.4.Dosímetro no molde.

Em média, os dosímetros fabricados possuem 4,7 mm de diâmetro e 3 – 5 mm de comprimento (figura seguinte)



Figura 6.5.Dosímetros.

Uma vez que é impossível obter sempre a medida exacta, é necessário fazer um ajuste à massa após a irradiação.

Terminado o fabrico dos dosímetros é imprescindível fechá-los hermeticamente, dado que a alanina é um aminoácido e poderá estar sujeita a alterações em contacto com agentes exteriores, uma vez que não foram efectuados quaisquer processos de revestimento.

Capítulo 7

Optimização dos parâmetros

7.1 Introdução e descrição geral do método de reconstrução teórica

Nos últimos anos tem-se investigado com detalhe vários modelos para otimizar os procedimentos de leitura de dosímetros de alanina, para doses inferiores a 10 Gy. A pouca reprodutibilidade do sinal nessa região é o resultado de uma combinação de diversos factores que contribuem numa ordem de grandeza idêntica dificultando assim a extracção do sinal proveniente da irradiação do dosímetro do espectro medido. Os equipamentos de EPR são sensíveis a um elevado conjunto de factores onde a electrónica associada aos mesmo influencia directamente o resultado da medida. Para doses abaixo de 10 Gy o sinal gerado pelos espectrómetros tem duas componentes de ruído: uma de alta frequência associada à electrónica do equipamento e uma de baixa frequência proveniente do acoplamento da cavidade de ressonância com o sistema de medida, que promove uma distorção na linha de base do sinal (*baseline*). Além disso pode existir um sinal de fundo na alanina não irradiada (*background*) proveniente do processo de fabricação dos dosímetros [38, 39, 40, 41, 42, 43].

Normalmente a dose absorvida pelos dosímetros é estimada correlacionando-se a altura h (figura 7.1) pico – a – pico da banda central do espectro de EPR da alanina irradiada com a curva de calibração construída previamente [44]. A figura 7.1 mostra um espectro de EPR típico da alanina irradiada [44] (500 Gy) com as cinco componentes principais (duplamente desdobradas) tal como já referimos anteriormente. Neste caso o sinal é bem definido e naturalmente que a altura h é facilmente determinada.

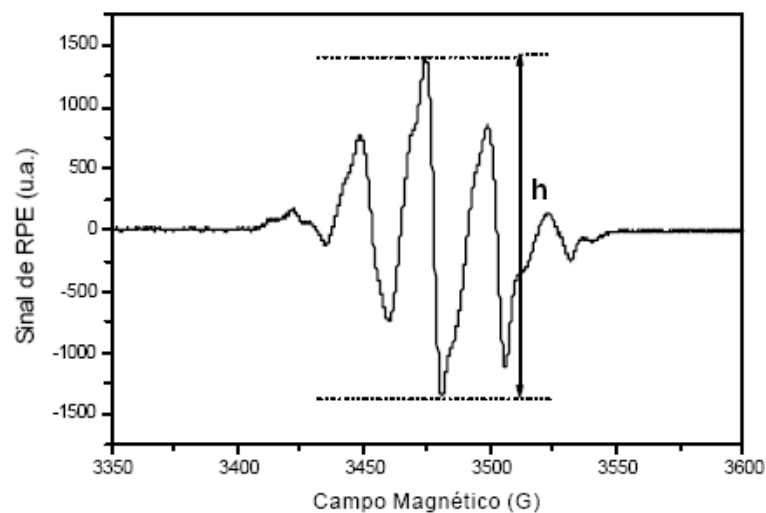


Figura 7.1. Espectro de EPR da alanina irradiada com uma dose de 500 Gy

A situação oposta ocorre para menores doses onde geralmente é extremamente difícil determinar o referido parâmetro. Como exemplo a figura seguinte mostra um dos nossos espectros de EPR da alanina irradiada com uma dose de 1 Gy e idêntico ao indicado a um equivalente indicado na referência 44.

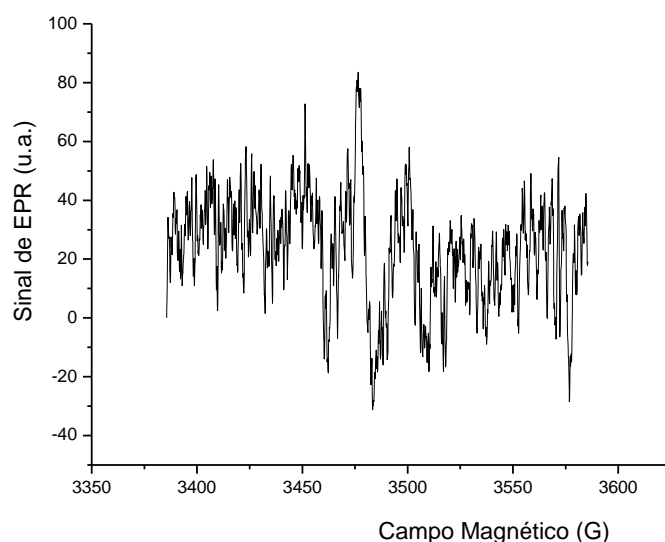


Figura 7.2. Espectro de EPR da alanina irradiada com uma dose de 1 Gy

Desta forma os métodos numéricos do tratamento de sinais tornam-se absolutamente necessários.

Relativamente às componentes de ruído anteriormente citadas foram propostas várias abordagens. Para a componente de baixa frequência o tratamento numérico depende do procedimento de medida. Na correcção da *baseline* pode-se subtrair o sinal do dosímetro não irradiado. Esta consideração deve ser feita depois de uma análise do comportamento do equipamento onde em algumas situações se verifica que o sinal de fundo do equipamento pode variar quase que diariamente complicando desta forma a correcção da *baseline*.

Adicionalmente deve-se também proceder à medida do sinal da cavidade contendo apenas o tubo do porta-amostras. Paralelamente e para a componente de alta frequência, podem ser usados na extracção do sinal, ajustes polinomiais baseados em algoritmos de suavização de curvas (*smoth*) bem como filtros de Fourier. A melhoria na extracção do sinal do espectro “em bruto” melhora significativamente a avaliação do parâmetro **h**. Para a estimativa da dose é igualmente feito o ajuste da curva de calibração através do método dos mínimos quadrados.

Embora, recorrendo a procedimentos matemáticos de forma a modular todas as componentes contribuintes do *background* de forma a otimizar a avaliação do parâmetro **h**, [37,41] a metodologia usada torna-se particularmente complicada atendendo aos cálculos inerentes dos sucessivos métodos numéricos utilizados. Paralelamente tem a agravante de não se conseguir uma melhoria significativa na precisão do resultado. Como exemplo são tradicionalmente utilizados métodos transformada de Fourier associados a *baselines* polinomiais incrementando a necessidade de maior cálculo matemático. Uma possibilidade alternativa e não explorada é a determinação da densidade de *spins* de acordo com a equação 4.18 (página 27). Este método tem a vantagem de evitar todo um procedimento do cálculo numérico acima indicado embora exija um procedimento de reconstrução teórica do sinal, que naturalmente é simplificado ao conhecermos os constrangimentos físicos do espectro em análise. Esta metodologia nunca foi até hoje utilizada. De acordo com o que demonstramos no Capítulo 4, ao analisar a alanina irradiada, no EPR, vamos obter a densidade de radicais formados. A respectiva equação depende de vários parâmetros, o que acarreta várias interações. Assim sendo, temos que procurar os melhores valores para cada

uma destas variáveis. Os principais parâmetros utilizados no EPR são normalmente a modulação de amplitude, modulação de frequência, o tempo de conversão e a potência de microondas.

Em geral, para a detecção de sinais de baixa amplitude pode aumentar-se a potência de microondas, a modulação de amplitude ou mesmo o tempo de conversão. No entanto um excessivo aumento na potência de microondas leva inevitavelmente a uma completa distorção do sinal de EPR sendo assim aconselhável valores que não ultrapassem os 6 mW. Relativamente aos restantes parâmetros devem ser ajustados em função da especificidade do equipamento EPR utilizado.

Antes de analisar cada um dos parâmetros envolvidos, temos que seguir uma metodologia inicial na obtenção do sinal, com o intuito de minimizar erros associados ao próprio dosímetro antes de ser irradiado.

Para obter um resultado fiável do sinal, deveremos, numa primeira fase, obter o sinal de EPR para o tubo sem a amostra da alanina. Após este procedimento, dever-se-á obter o sinal do dosímetro não irradiado. E, só após estes procedimentos, poder-se-á colocar a alanina irradiada.

O sinal a analisar é dado pela subtração do sinal do tubo e da alanina não irradiada ao sinal da alanina irradiada, de forma a obter a *baseline* experimental. De seguida, estamos em condições de otimizar os diversos parâmetros considerados na análise.

A reconstrução teórica do sinal é feita tendo em consideração as dez transições possíveis mensuráveis no espectro de EPR da alanina irradiada. Como metodologia para se obter um espectro livre das várias possíveis fontes de erro na *baseline* e no *background* procedeu-se sequencialmente da seguinte forma:

- 1 – Obtenção do espectro da cavidade com o tubo vazio;
- 2 – Obtenção do espectro de um dosímetro não irradiado;
- 3 – Determinação espectro 2 – espectro 1 (“espectro nativo” da alanina não irradiada);
- 4 – Obtenção do espectro da amostra irradiada (“espectro bruto”);

5 – Determinação espectro 4 – espectro 1 – espectro 3 (“espectro nativo” da alanina irradiada)

Este procedimento permite obter um espectro de EPR onde foi retirado a componente de *background* (alanina não irradiada) e onde igualmente foi sempre retirado o ruído intrínseco ao conjunto cavidade mais tubo (*baseline*).

O tratamento posterior do espectro nativo do dosímetro implica a sua integração de forma a determinar os parâmetros relevantes para o cálculo da densidade de spins existentes na amostra. Este processo tem a vantagem de se obter mais facilmente um ajuste teórico correcto e extremamente preciso das bandas espectrais correspondentes às transições de *spin*. As figuras seguintes mostram o processo aqui descrito.

Em primeiro lugar obtemos então um espectro nativo da alanina irradiada (neste caso irradiado com uma dose na ordem de 10 Gy e obtido com um total de 20 *scans* de forma a minimizar a flutuação de fundo – ruído).

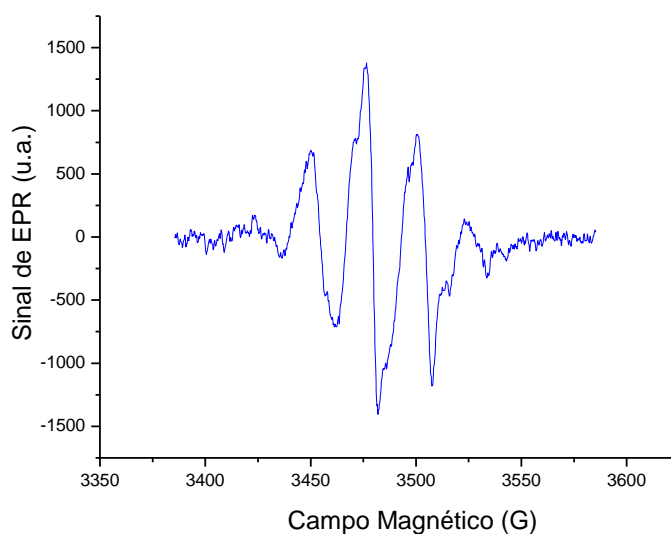


Figura 7.3. Espectro de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy

O passo seguinte consiste na integração do sinal,

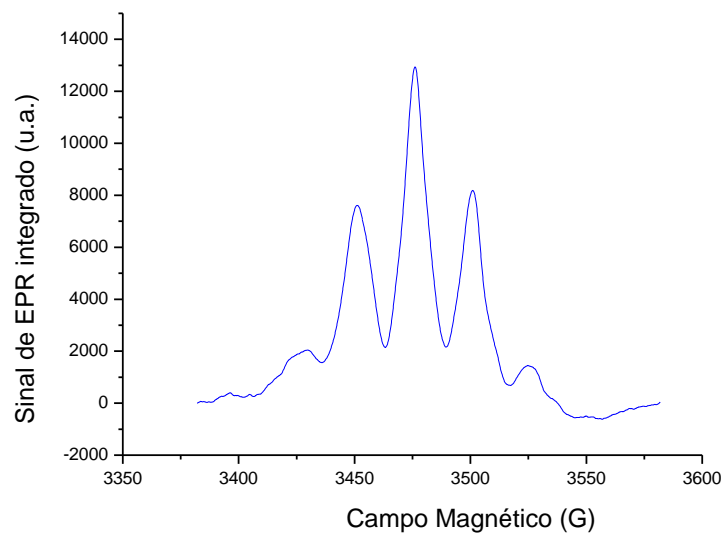


Figura 7.4. Espectro da figura anterior integrado

seguinte-se o ajuste das bandas:

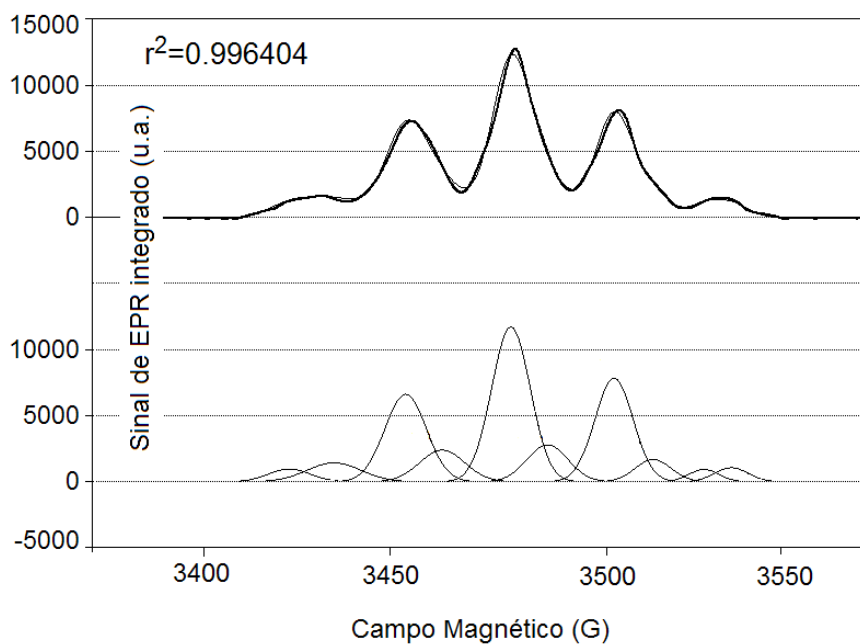


Figura 7.5. Ajuste teórico a banda gaussianas do espectro integrado

Esta curva é obtida pelo ajuste teórico das 10 bandas principais da alanina irradiada. O ajuste é gaussiano porque os sinais são longos devido à natureza amorfa do material que tradicionalmente tende a alargar os sinais

correspondentes às transições entre os níveis de energia. O ajuste das bandas é feito tendo em consideração os seguintes aspectos: o valor de g de cada um dos cinco sinais do principal radical da alanina que são bem conhecidos (como já referimos) bem como as relações de intensidade entre os cinco picos (igualmente já referida). Ao fixarmos estes dois parâmetros de ajuste para todas as amostras, garantimos uma equivalência de condições nos vários ajustes teóricos efectuados. Relativamente ao segundo radical e dado o facto de não haver dados concretos relativamente às intensidades relativas foi usado como critério para o ajuste a separação espectral relativamente às bandas do primeiro radical e que é da ordem dos 8 – 12 Gauss.

A figura seguinte mostra o espectro de EPR inicial com a respectiva reconstrução teórica:

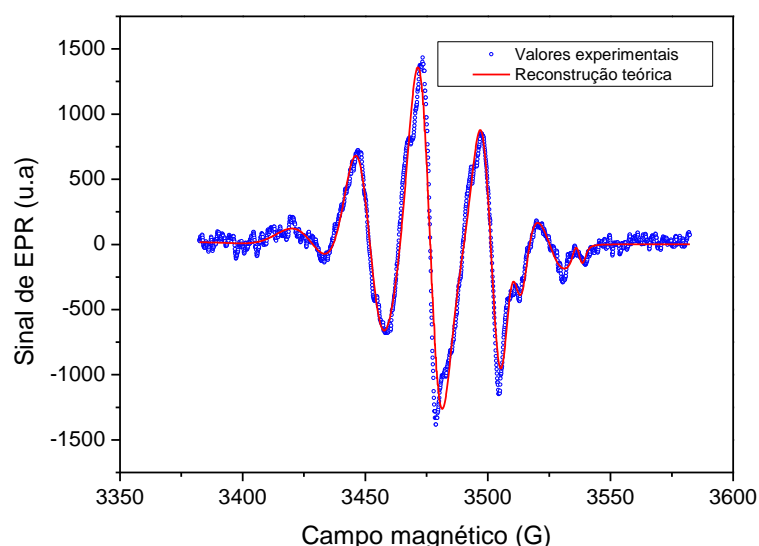


Figura 7.6. Espectro de EPR da alanina irradiada e respectiva reconstrução teórica

Os ajustes obtidos anteriormente (num dosímetro com relativa alta dose) parecem mostrar que o processo de cálculo da densidade de *spins* é um pouco redundante, e que, comparativamente ao tradicional método da determinação da intensidade pico – a – pico, não ajuda muito. Na realidade (como veremos adiante) para qualquer dose superior a cerca de 7 – 9 Gy, não há muita diferença; contudo nas mais baixas doses é de extrema utilidade. Se recorrermos por exemplo à figura 7.2, a dúvida surge de imediato: como “ler” um sinal com tanto

ruído? As figuras seguintes mostram o processo de ajuste aos dez sinais (Gaussianas) respeitantes ao espectro de EPR da alanina irradiada, anteriormente mostrado.

Seguindo o método descrito no início do capítulo (Introdução e descrição geral do método de reconstrução teórica), numa primeira fase é obtido o “espectro nativo” da alanina irradiada, subtraindo as contribuições da cavidade, do tubo e da alanina não irradiada:

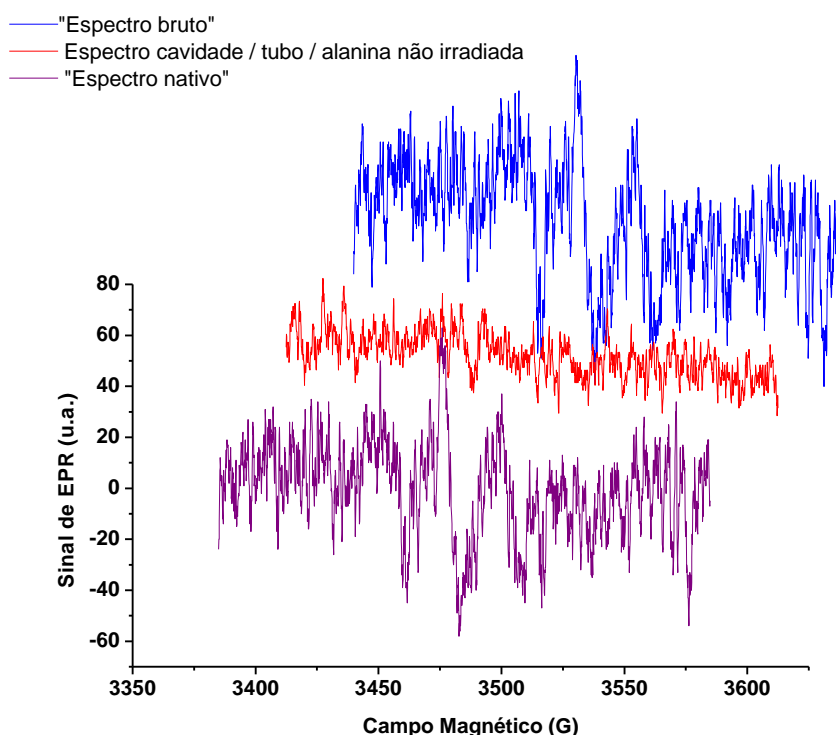


Figura 7.7. Obtenção do “espectro nativo” de um dosímetro de alanina irradiado com uma dose de 1 Gy. A escala, para o espectro da cavidade / tubo / alanina não irradiada e para o “espectro bruto” está desviada nas abcissas e ordenadas.

Considerando o “espectro nativo”, procede-se à sua integração e respectivo ajuste numérico, considerando matematicamente que existem quatro constrangimentos: (1) a posição do campo central para os cinco picos principais de espectro da alanina irradiada, (2) a intensidade relativa dos mesmos, (3) a existência de mais cinco picos distanciados dos primeiros de 8 – 12 Gauss, como já foi referido anteriormente e (4) uma largura a meia altura o mais aproximada

possível para todas as Gaussianas. Estes constrangimentos são verdadeiros para os cinco principais picos. Desconhece-se contudo a situação para o segundo conjunto e estima-se que possa haver pequenos desvios devido à influência do terceiro radical que pode introduzir alguma distorção. A figura seguinte mostra o ajuste ao integral da figura anterior (o ajuste é apenas efectuado entre valores do campo magnético de 3410 – 3550 Gauss).

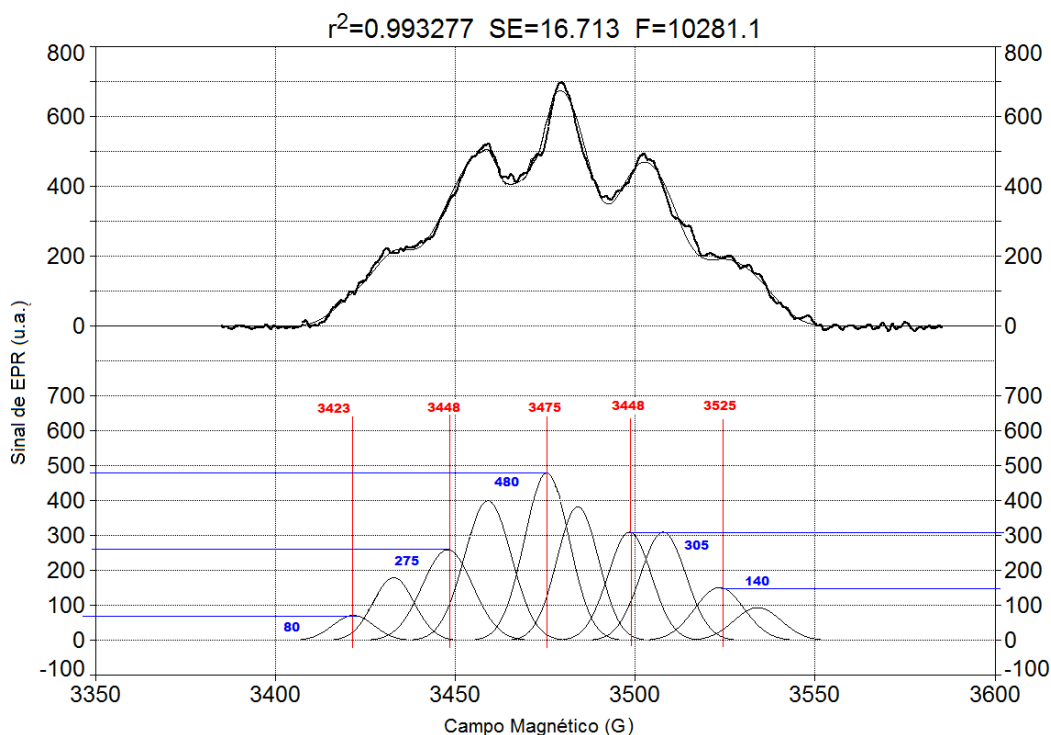


Figura 7.8. Ajuste de um espectro de EPR da alanina irradiada com uma dose de 1 Gy

Da figura anterior pode-se concluir que os valores para o campo central encontram-se dentro do aceitável, embora para que seja possível o sistema convergir, a relação de intensidades dos cinco picos principais do espectro não estão absolutamente em acordo com o esperado (uma vez mais, coloca-se a dúvida relativamente à possível influência do terceiro radical). Seria de esperar uma relação de 1:4:6:4:1 e se considerarmos o pico central deveríamos ter uma relação de intensidades relativa à escala arbitrária usada, 80:320:480:320:80, o que não é completamente verificado embora sem desvios muito pronunciados. Para o segundo conjunto de picos, e não se conhecendo a relação de intensidades, manteve-se os valores esperados para o campo central. Para todas as dez Gaussianas, a largura a meia altura manteve-se sem variações

significativas, assentindo apenas pequenas variações de forma a permitir a convergência. O resultado final, é mostrado na figura seguinte (“espectro nativo”):

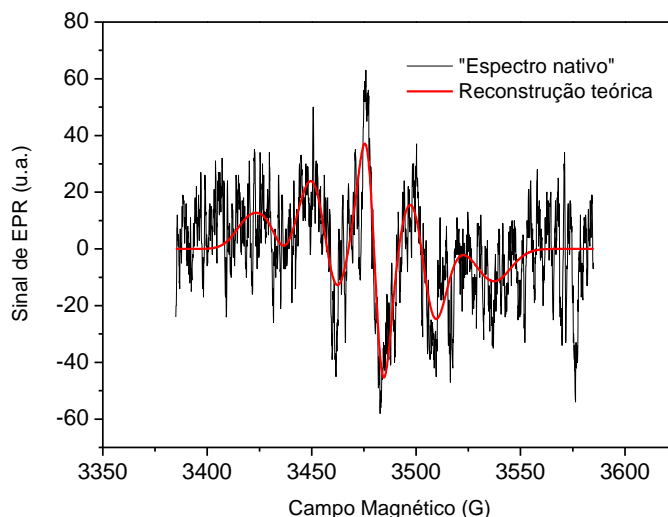


Figura 7.9. Reconstrução teórica do espectro de alanina irradiada com uma dose de 1 Gy. O intervalo de reconstrução foi de 3410 – 3550 Gauss.

Como se pode observar na figura anterior, é possível, recorrendo à forma integral do sinal, obter um espectro teórico que se ajuste aos valores experimentais, mesmo quando estes têm imenso ruído (as bandas para campos mais extremos quase que não se observam na forma diferencial, mas podem ser correctamente ajustadas, na forma integral). Apesar de este ajuste apresentado não ser o melhor com $r^2 = 0.993$ (face a um valor de 0.997 quando se deixa o sistema convergir sem qualquer constrangimento), o resultado é o que mais fielmente representa as condições físicas conhecidas. Este procedimento foi o usado para todos os ajustes efectuados, recorrendo a software comercial (Origin™ e PeakFit™). Há ainda a realçar que a aplicação do método da intensidade pico – a – pico do sinal central, seria particularmente complicado devido ao ruído associado ao espectro.

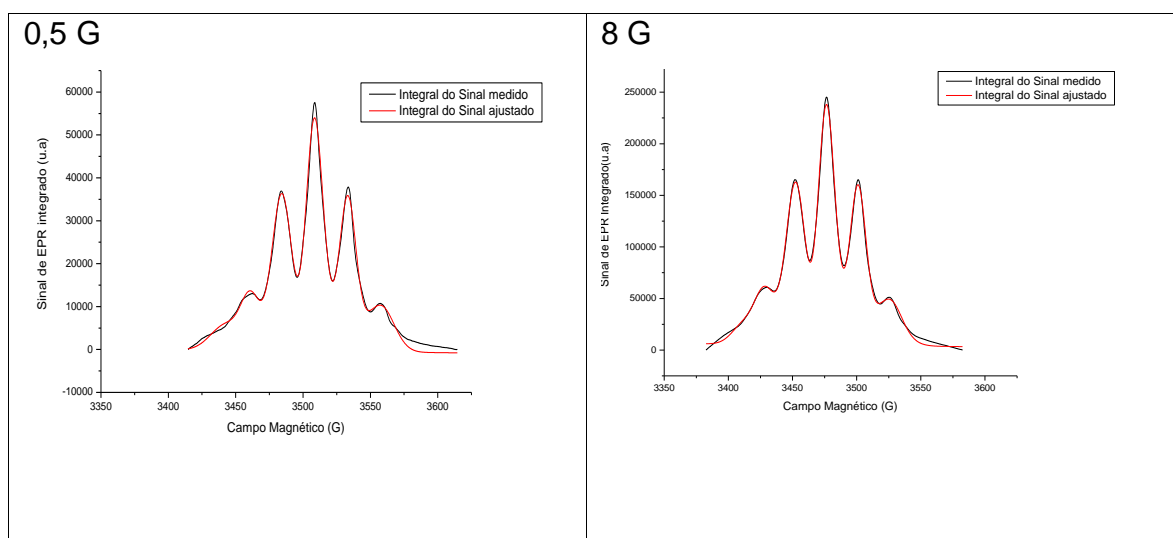
Considerando as diversas bandas teóricas ajustadas, podemos então obter os parâmetros necessários para calcular a densidade de *spins* dada pela equação 4.18. A densidade de *spins* é então obtida somando-se as diversas contribuições individuais. Com o intuito de analisarmos os dosímetros com os melhores parâmetros, é necessário estudar previamente o sinal da alanina variando os

factores que podem condicionar a obtenção de um bom resultado na medida. Assim analisamos o comportamento da alanina quando variamos o sinal com a amplitude, frequência de modulação e a constante de tempo, de acordo com o que já foi referido. Para os três estudos, efectuamos uma variação elevada de valores para permitir uma melhor análise do comportamento do sinal. Para cada um dos estudos iremos apresentar o resultado para os valores limites escolhidos.

7.2 Análise da influência dos parâmetros de aquisição no sinal de EPR

7.2.1 Modulação da amplitude

Para modular o sinal da amplitude do campo magnético variamos o campo de 0,5 G a 8 G. Os gráficos seguintes mostram os espectros de EPR para as duas situações limites.



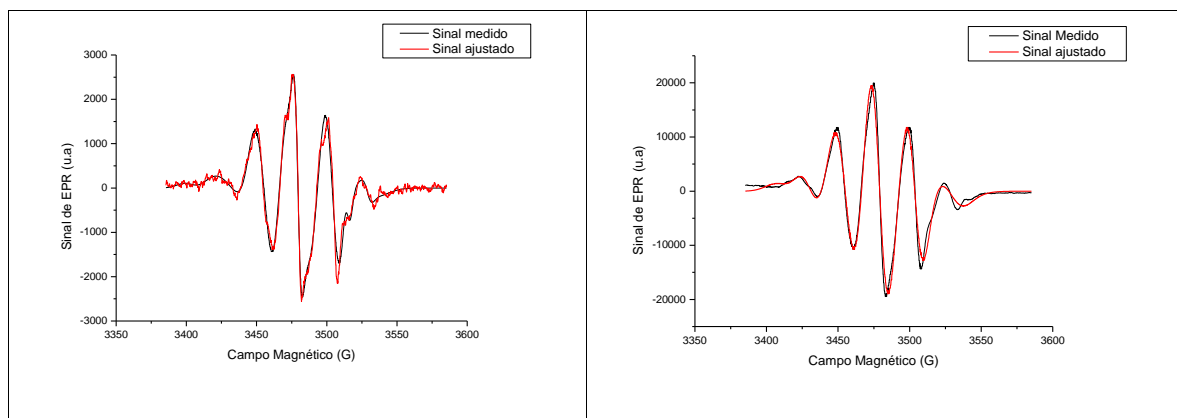
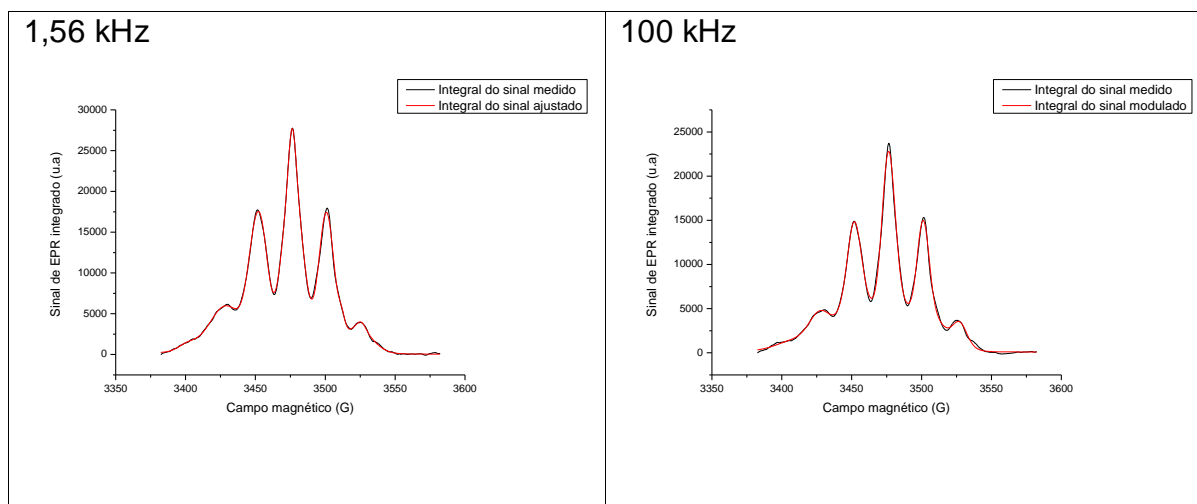


Figura 7.10. Espectros de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy para dois valores da modulação de amplitude

Ao modular a amplitude constata-se uma aumento da intensidade de sinal à medida que a amplitude vai aumentando, embora se perca a estrutura fina do espectro. Desta forma é usual como compromisso utilizar-se baixos valores para a modulação de amplitude.

7.2.2 Modulação de frequência

A modulação de frequência do campo magnético ocorreu entre os 1,56 kHz e os 100 kHz. Os espectros de EPR para as situações limite estão representados na figura seguinte.



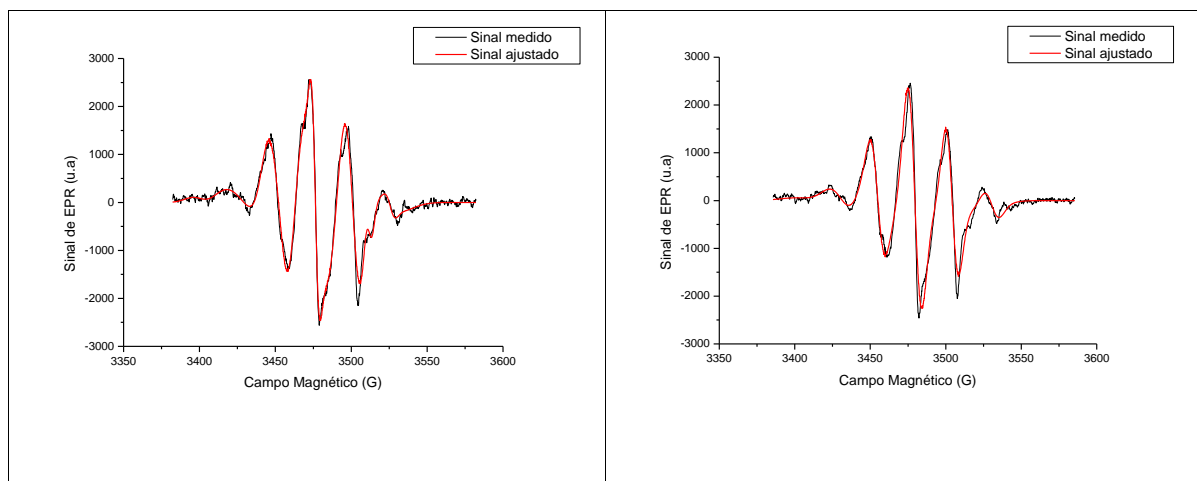
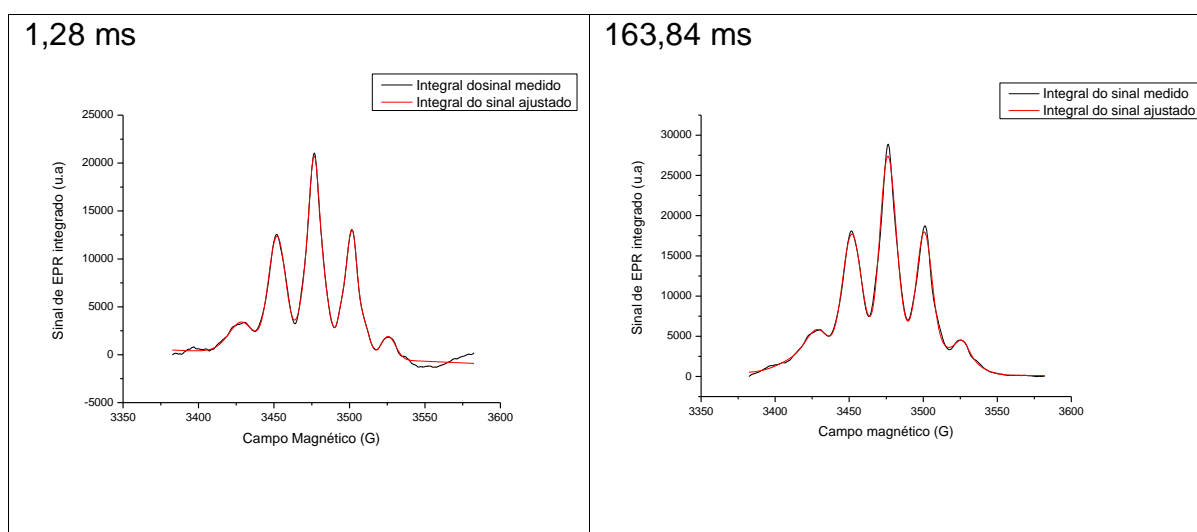


Figura 7.11. Espectros de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy para dois valores da modulação de frequências

Ao aumentarmos a modulação de frequência verifica-se que a intensidade do sinal é pouco afectada, existindo contudo uma melhoria em relação ao ruído, mas com alguma perda de resolução. Assim sendo sugere-se um valor médio de modulação de frequência.

7.2.3 Tempo de conversão

A constante de tempo de conversão ocorreu entre os 1,28 e os 163,84 ms. Uma vez mais os resultados limites são mostrados na figura seguinte.



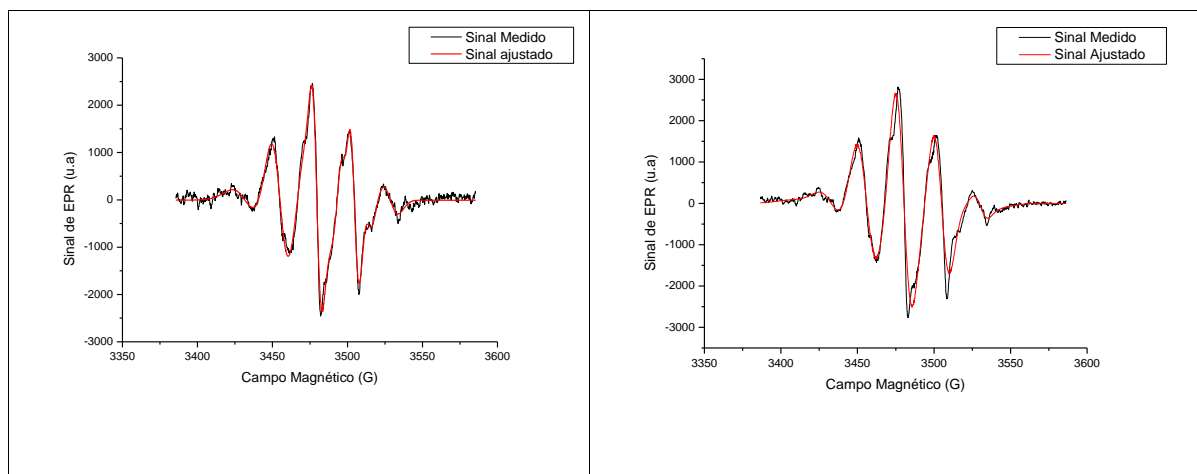
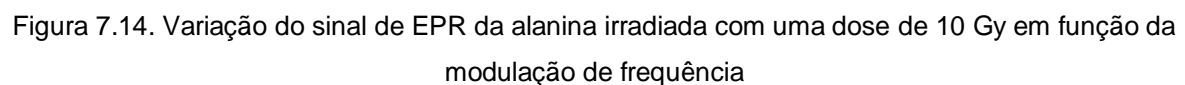
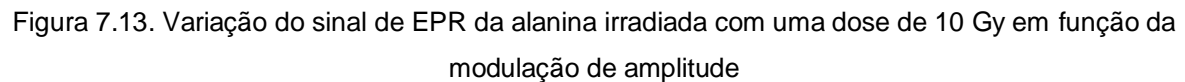


Figura 7.12. Espectros de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy para dois valores de tempos de conversão

O tempo de conversão não provoca grandes variações na intensidade do sinal observado ocorrendo mesmo a estagnação desta variação para um valor de tempo de conversão na ordem dos 20 ms. Assim sendo qualquer valor acima deste é considerado aceitável, embora se deva ter em atenção o tempo total de aquisição do espectro.

No espectrómetro é de extrema importância a calibração do ganho recebido (*receiver gain*). Durante muito tempo verificou-se que a calibração dos parâmetros do ganho recebido era deficitária. Essa deficiência foi atribuída à deficiente calibração das resistências usadas nos circuitos e que provocavam um decréscimo na voltagem de saída do sinal. Este facto pode levar a erros significativos no valor da dose detectada. Por exemplo, se por alguma razão o sinal de calibração da alanina é medida com um ganho de 1×10^3 , e por sua vez a alanina irradiada for medida com um ganho de $1,25 \times 10^3$, o erro na dose determinada é no mínimo de 3,7 %. É assim imperativo calibrar de forma eficiente o espectrómetro através de sucessivas repetições do sinal de uma amostra de alanina para diferentes valores de ganho mantendo os outros parâmetros fixos. A maior dificuldade nesta calibração prende-se com o facto de ser impossível monitorizar as variações da sensibilidade do espectrómetro. Para minimizar estas variações de sensibilidade, deve-se minimizar o tempo da experiência o máximo possível.

59



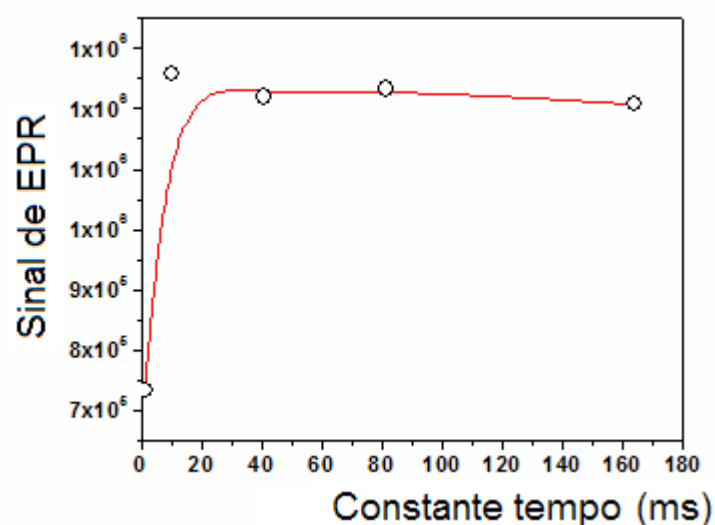


Figura 7.15. Variação do sinal de EPR da alanina irradiada com uma dose de 10 Gy em função do tempo de conversão

Para encontrar os valores otimizados é necessário observar todos os parâmetros e correlacioná-los. Após essa análise encontram-se os valores ótimos para cada um dos parâmetros obtendo-se para a modulação de amplitude 1 G (ou inferior se possível na ordem dos 0,6 G). Relativamente à frequência consideramos um valor de 12,50 kHz e para o tempo de conversão 40,96 ms. Ainda a referir outros valores como a potência de microondas (4,99 mW) bem como uma resolução de 2048 pontos, factores estes que não são absolutamente determinantes no espectro final (ou já estão por natureza determinados previamente como é o caso da potência de microondas) implicando apenas que sejam os mesmo em todas as medidas.

Capítulo 8

Curva de calibração

A primeira parte do trabalho experimental no IPO consistiu na determinação de uma curva de calibração que permita relacionar a densidade de *spins* num dosímetro irradiado com a respectiva dose de irradiação. Para o efeito vamos recorrer a um equipamento de radioterapia numa vasta gama de dose. O equipamento utilizado foi um Theratron 1000 com fonte Co^{60} tendo-se feito previamente a determinação do tempo de exposição de forma a corresponder às doses que se pretendiam usar. Esta correspondência foi efectuada tendo por base as tabelas de conversão do fabricante do equipamento e confirmadas pelas calibrações que são rotineiramente efectuadas ao equipamento. O intervalo de valores de dose de interesse vai desde 1 Gy até 20 Gy permitindo desta forma cobrir duas importantes regiões na radioterapia: radioterapia convencional (na ordem de alguns Gy) e a braquiterapia (10 – 20 Gy).

Como já se referiu a resposta da alanina à irradiação é independente do tipo de radiação e da sua energia dependendo apenas da quantidade total de energia absorvida, ou seja, em ultima análise da dose. Desta forma uma curva de calibração pode ser obtida em qualquer tipo de equipamento sendo apenas determinante as condições de análise de EPR que posteriormente é efectuada. Assim sendo a utilização da curva de calibração por nós obtida pode ser genericamente aceite como uma relação entre a densidade de *spins* na alanina e a dose podendo assim ser usada em praticamente todo o tipo de análise na radioterapia desde que as condições de aquisição do sinal de EPR sejam as mesmas.

A figura seguinte mostra o equipamento usado para a determinação da curva de calibração.



Figura 8.1. Theratron 1000 com fonte de Co^{60}

Foram usados dezassete valores de dose distintos entre 1 e 20 Gy com três dosímetros por ponto. Os parâmetros usados na análise de EPR foram os seguintes:

Potência de microondas	4,99 mW
Modulação de frequência	12,5 kHz
Modulação de amplitude	1,07 G
Ganho	1×10^4
Tempo de conversão	40,96 ms
Número de scans	5

Tabela 8.1. Parâmetros usados na análise de EPR

O processo de determinação teórica da dose foi feito segundo o método já anteriormente descrito. Para cada valor da densidade de *spins* foi efectuada a média dos três dosímetros correspondentes bem como o valor final é normalizado à massa dos dosímetros.

A curva final de calibração está representada na figura seguinte:

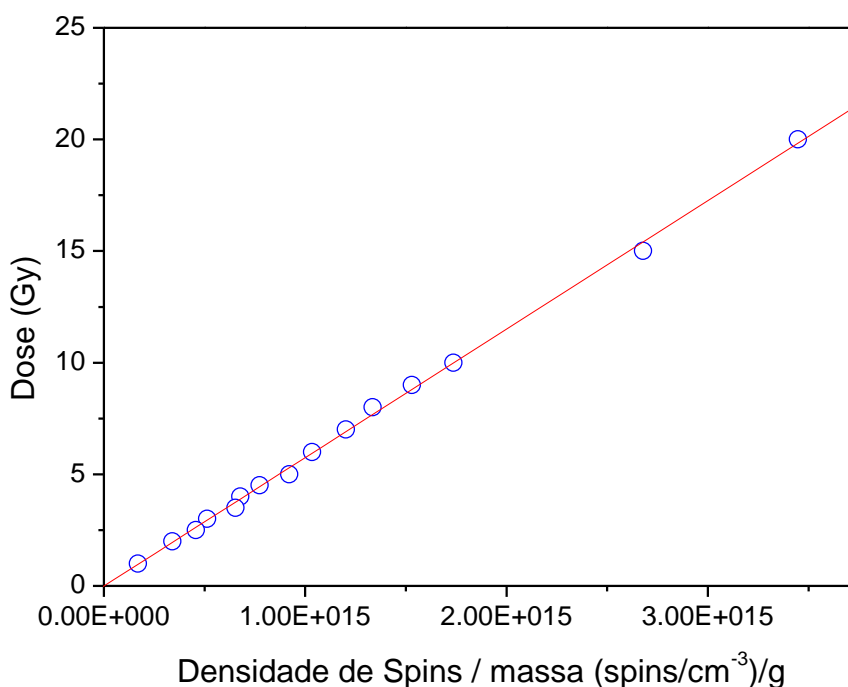


Figura 8.2. Curva de Calibração (densidade de *spins* / massa vs dose) determinada pela equação 4.18

A relação linear entre a densidade de *spins* (N_S) e a dose é então dada pela equação seguinte

$$N_S = -0.00398 (\pm 0.08807) + \text{dose} \times 5.75459 \times 10^{-15} (\pm 6.0606 \times 10^{-17}) \quad (8.1)$$

O coeficiente de correlação é 0.999.

Com base nestes resultados verificamos que a incerteza da medida é da ordem de 80 mGy. Normalmente este método representa um importante acréscimo à precisão da medida quando comparado com o tradicional método anteriormente referido do cálculo simples da altura pico – a – pico da banda central do espectro da alanina irradiada. Apenas como exemplo, a figura seguinte mostra a curva de calibração obtida por esse mesmo método e onde a relação

entre a densidade de *spins* e a dose é dada por $N_S = -1.17415 (\pm 0.16256) + \text{dose} \times 0.00396 (\pm 6.90706 \times 10^{-5})$.

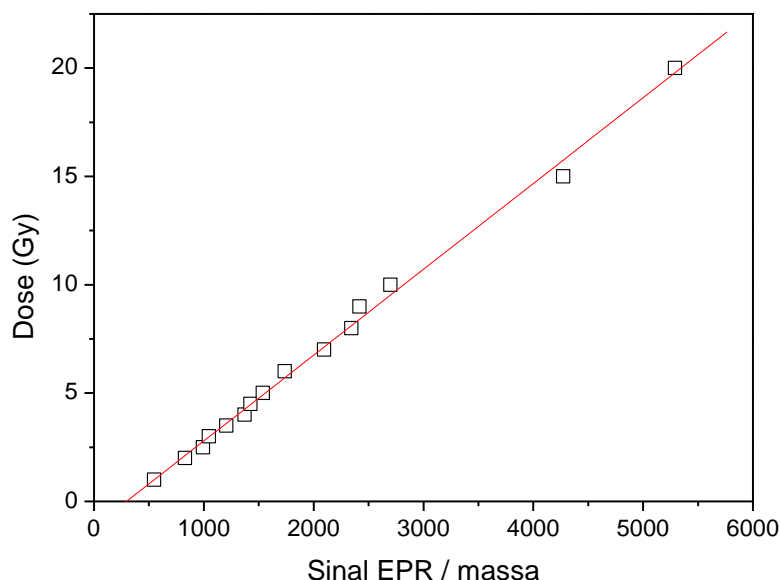


Figura 8.3. Curva de Calibração (Sinal de EPR / massa vs dose) determinada pelo tradicional método da medida da intensidade pico – a – pico da banda central do espectro de EPR da alanina

Embora o coeficiente de correlação seja de 0.998, verifica-se que a incerteza aproxima-se de quase 1 Gy, valor manifestamente muito mais elevado que o anteriormente encontrado.

Uma última nota relativamente à curva de calibração: apesar da precisão com que a curva foi obtida é preciso referir que o valor de dose indicado é aquele que foi determinado como correcto a partir das tabelas de calibração e correspondências do equipamento radioterapêutico. Desta forma, a aplicação desta curva de calibração está sujeita a esse pressuposto pelo que qualquer dose futuramente calculada encontra-se dependente dos valores de referência do equipamento. Qualquer alteração por mínima que seja dos valores de referência do equipamento obrigará ao ajuste na mesma proporção da curva de calibração.

Capítulo 9

Curva de Isodose no Plano e extensão no Volume

Paralelamente à aplicação em 3D efectuou-se igualmente um estudo em 2D, com o intuito de verificar a fiabilidade da reconstrução teórica de um sinal a partir da curva de calibração obtida e testar a resolução de dose numa área (plano). Esta reconstrução da dose no plano, foi efectuada através de uma aplicação a partir do método de interpolação bidimensional de grelha Renka-Cline [45]. Com vista a uma implementação mais realista do método desenvolvido para extracção das doses a partir dos sinais de EPR, efectuou-se então, e em simultâneo, a experiência para a determinação de curvas de isodose em planos distintos a três dimensões. Para o efeito foi criada uma estrutura em acrílico para a colocação de dosímetros em dois planos: superfície e aproximadamente 5 cm de profundidade, de acordo com o esquema da figura seguinte:

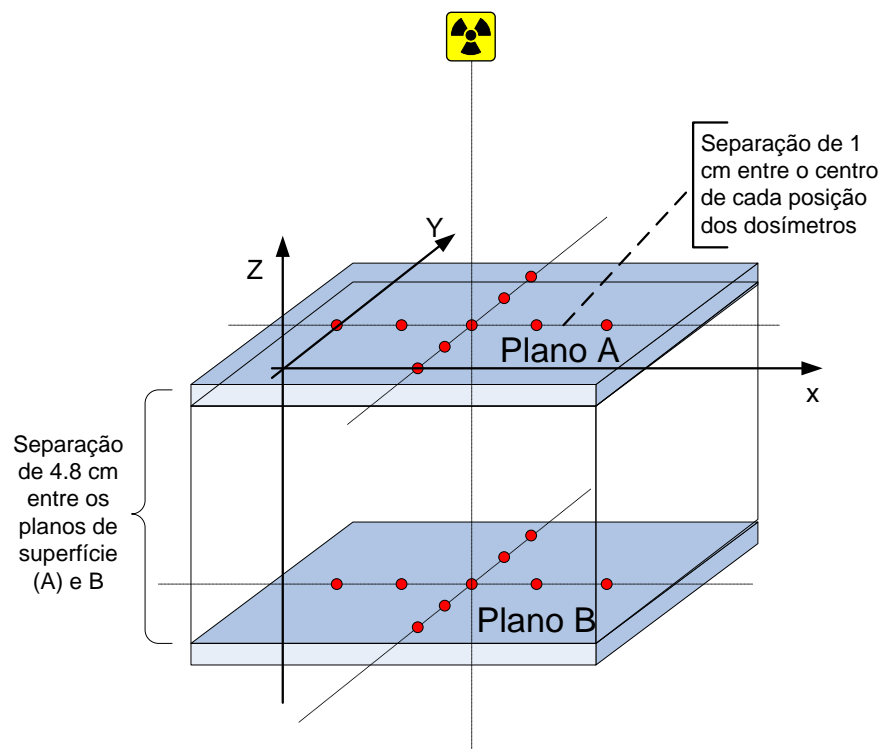


Figura 9.1. Esquema usado para a determinação de isodoses a 2D e 3D. O espaço entre as placas está preenchido com acrílico.

O conjunto foi irradiado no mesmo equipamento de radioterapia usado anteriormente (^{60}Co) com uma abertura de campo de 10×10 cm com uma dose de 10 Gy (de acordo com a estimativa indicada a partir das tabelas de calibração do IPO).

As figuras seguintes mostram o processo de irradiação.



Figura 9.2. Processo de irradiação dos dosímetros na estrutura 3D

No conjunto foram irradiados dezoito dosímetros em cada um dos dois planos, com dois dosímetros por ponto.

O processo de extração de dose foi o já descrito anteriormente repetindo-se as mesmas condições experimentais para o EPR (parâmetros, processo de “limpeza do *background*” e alinhamento na cavidade). Os dados obtidos estão

indicados nas tabelas seguintes (página seguinte) onde as coordenadas x, y indicadas reportam-se ao esquema da figura 10.1.

Plano (x,y) à superfície (A)			Plano (x,y) a 4.8 cm (B)			
X (cm)	Y (cm)	Dose (Gy)	X (cm)	Y (cm)	Dose (Gy)	%Dose à sup.
0	2	9.86 ± 0.20	0	2	8.16 ± 0.22	82.6
1	2	9.96 ± 0.20	1	2	8.31 ± 0.22	83.4
2	2	10.51 ± 0.19	2	2	8.34 ± 0.22	79.4
2	0	10.67 ± 0.19	2	0	8.46 ± 0.22	79.3
2	1	10.01 ± 0.20	2	1	8.31 ± 0.22	83.0
2	3	9.87 ± 0.20	2	3	8.02 ± 0.22	81.3
2	4	9.79 ± 0.20	2	4	7.94 ± 0.22	81.1
3	2	10.57 ± 0.19	3	2	8.47 ± 0.22	80.1
4	2	10.38 ± 0.20	4	2	8.30 ± 0.22	80.0

Tabela 9.1. Valores de dose obtidos nos dois planos do sistema 3D

Usando o método já referido, de interpolação bidimensional de grelha Renka-Cline é possível fazer uma distribuição das curvas de isodose partindo dos valores de dose que são conhecidos para cada ponto de coordenada (x, y). Os resultados estão apresentados nas figuras seguintes (os dados a vermelho correspondem aos valores de dose medidos directamente):

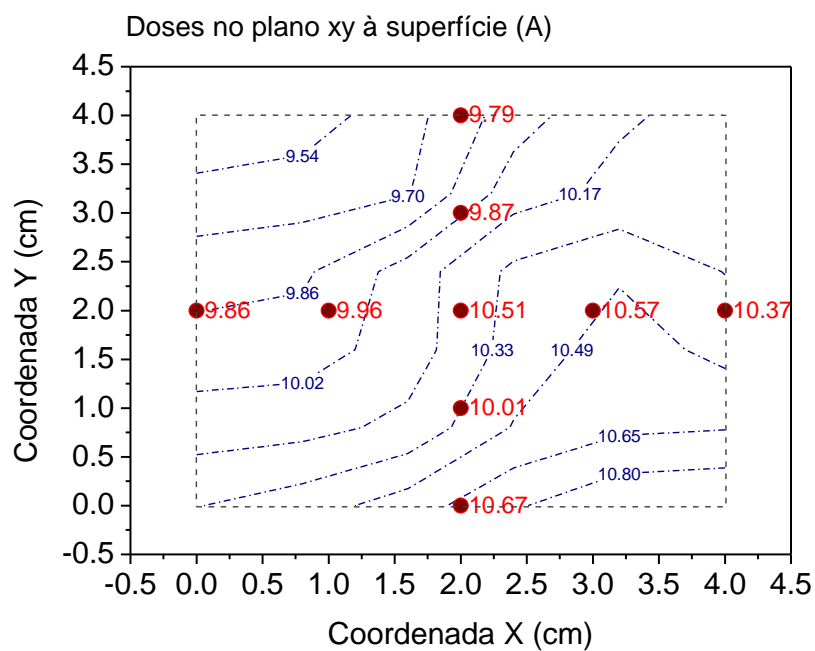


Figura 9.3. Curvas de isodose no plano de superfície ($z=0$)

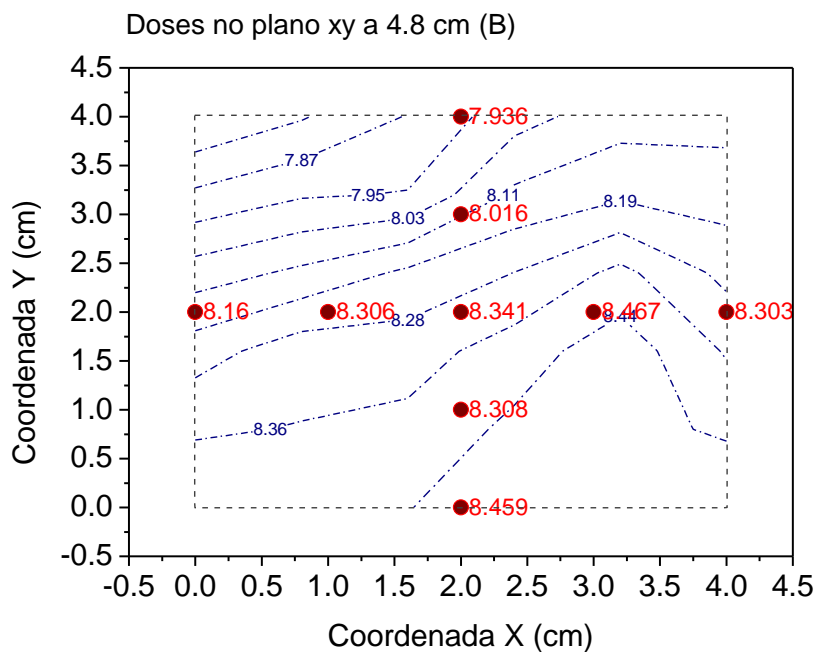


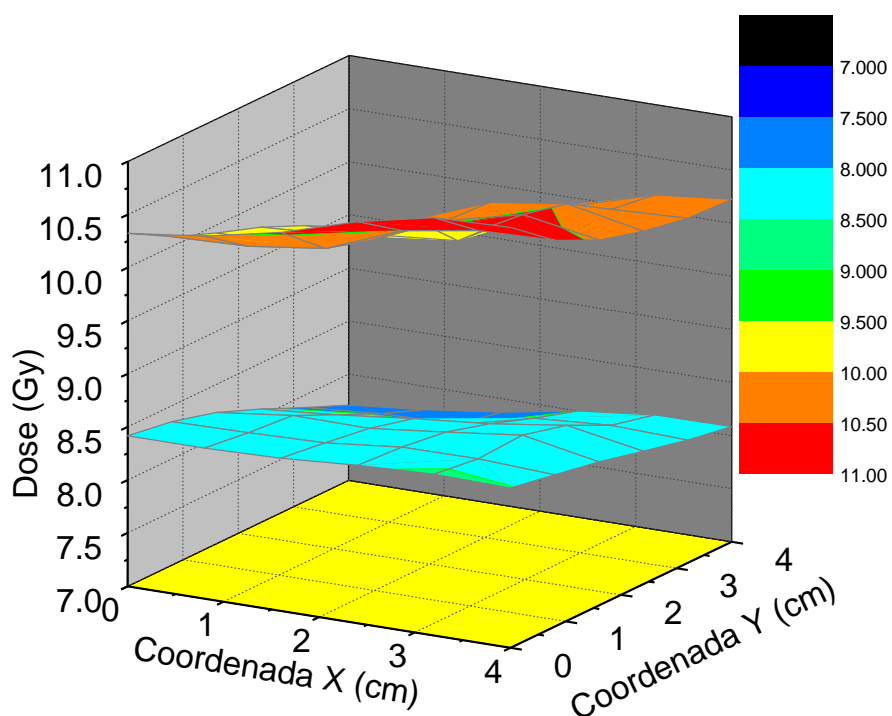
Figura 9.4. Curvas de isodose no plano de superfície ($z = -4.8$)

Os valores de dose foram calculados recorrendo à curva de calibração da figura 8.3 e o intervalo de incerteza foi determinado a partir das incertezas dos parâmetros da equação da recta respectiva.

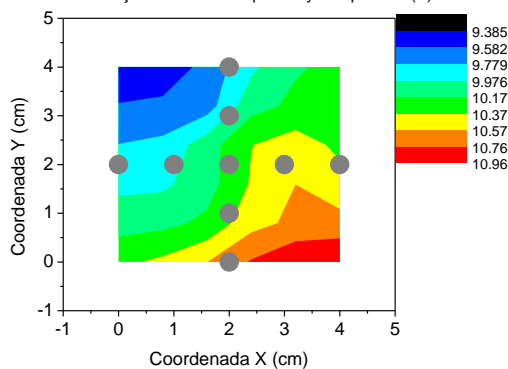
Como podemos observar a partir das figuras anteriores a dose média determinada para o plano B ($z=-4.8$ cm) corresponde a cerca de 81 % (aproximadamente 8.3 Gy) do valor médio da dose à superfície ($z=0$) que é de 10.2 Gy. De acordo com os dados fornecidos pelo IPO seria de esperar uma dose de 10 Gy à superfície e 8.2 Gy a 5 cm de profundidade, onde a dose esperada é de 82 % da dose à superfície. Os dados por nós obtidos estão claramente dentro dos valores esperados mostrando assim a fiabilidade do processo.

Comparativamente aos tradicionais métodos por TLD conseguimos um intervalo superior de certeza de aproximadamente 2.6 % o que representa uma clara melhoria na precisão do resultado, embora à custa de um processo mais moroso de cálculo. Além deste facto, os valores encontrados para cada plano representam um desvio máximo de 2% em relação aos valores teóricos esperados. Por outro lado, nos dosímetros TLD a supralinearidade que é usualmente observada nesta gama de doses terapêuticas, seria sempre um factor adicional de problema, implicando sempre um processo adicional de correção.

Uma visualização tridimensional é mostrada na figura seguinte:



Distribuição de Doses no plano xy à superfície (A)



Distribuição de Doses no plano xy a 4.8 cm (B)

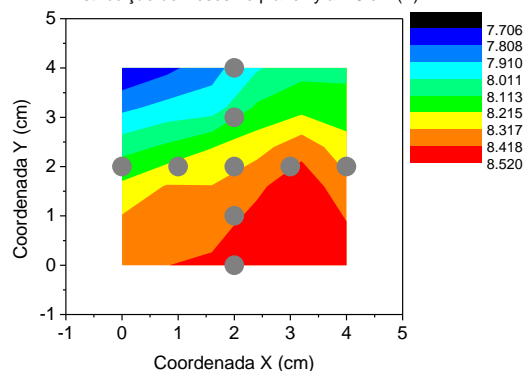


Figura 9.5. Esquema tridimensional da distribuição de dose nos dois planos do sistema

Da visualização da figura anterior facilmente constatamos que as doses inferiores ao valor médio em cada plano estão localizadas na região de $x < 2$ e $y > 2$ e as doses superiores ao valor médio igualmente em cada plano estão localizadas na região de $x > 2$ e $y < 2$. Estes resultados embora não exactamente idênticos em

cada plano são claramente visíveis mostrando uma tendência que não é aleatória. Como explicações possíveis poderemos avançar com eventuais não uniformidades do feixe de radiação ou com alguma inclinação de todo o sistema. Esta última hipótese parece ser a mais provável uma vez que posteriormente foi verificado junto do IPO que existe uma inclinação da mesa de aproximadamente 2 – 3° em relação ao plano horizontal. Embora não nos seja possível quantificar claramente a influência dessa inclinação na variação da dose, poderemos supor que este efeito *per si* ou combinado com a não uniformidade do feixe estarão na origem da assimetria da distribuição de doses observada.

Com estes teste a duas e três dimensões foi assim possível verificar a fiabilidade e precisão do método desenvolvido.

Conclusões Finais

De acordo com os resultados obtidos ao longo deste trabalho foi possível verificar que a aplicação da dosimetria de alanina / EPR numa região de dose radioterapêutica relativamente baixa apresenta, face ao actual estado da arte, uma fiabilidade acrescida.

O tradicional método de determinação de dose em função do valor da intensidade pico-a-pico da banda central do espectro da alanina irradiada levanta problemas a nível da estimativa do real valor da intensidade em espectros onde, quer a *baseline* quer o *background* são extremamente difíceis de determinar (o que ocorre normalmente para doses inferiores a 10 Gy). Uma forma usual de contornar este problema consiste em elaborados algoritmos matemáticos de forma a estatisticamente “limpar” o espectro de EPR. Apesar disto, e embora a precisão em casos pontuais tenha chegado a 50 mGy, nenhuma medida de dose inferior a 1 Gy podia ser obtida com fiabilidade.

Usando como metodologia o cálculo da densidade de *spins* recorrendo a todas as bandas do espectro de EPR da alanina irradiada, permite minimizar o erro associado à flutuação do sinal de EPR para baixas doses. Se por um lado obriga a um cálculo teórico acrescido para a reconstrução das bandas, evita contudo a necessidade da aplicação de elaborados algoritmos para “limpar” o sinal sendo apenas necessário ter em conta o conjunto *baseline + background* de um dosímetro não irradiado. Independentemente do obvio acréscimo de trabalho no tratamento de dados, os resultados práticos indicam uma melhoria substancial na determinação de dose. De facto, e se embora a precisão na determinação de dose não seja muito diferente do usualmente obtido (sendo contudo sistematicamente inferior) os valores mínimos na precisão da dose são agora da ordem de 80 – 100 mGy contra um valor usual 10 vezes superior em média. Com estes dados torna-se assim possível a aplicação desta técnica para doses radioterapêuticas inferiores a 10 Gy com alguma precisão, podendo-se mesmo medir valores inferiores a 1 Gy.

A aplicação, como teste, deste método à determinação de curvas de isodose mostrou a vantagem do aumento da precisão na obtenção do valor de dose. Desde a situação no plano, e cujos resultados ficaram claramente dentro do que se poderia esperar, até à dosimetria no volume que, dados os resultados obtidos permite desenhar um futuro enquadramento em áreas vitais de interesse de controle na radioterapia. Com base nos resultados ora obtidos, encontra-se em fase de implementação e de uma forma sequencial, o estudo de isodoses em *phantoms* para aplicação em braquiterapia bem como no seu controle *in vivo*. Paralelamente a medição em baixas doses no controle de radioterapia na pele (2D) encontra-se igualmente em fase de estudo *in vivo*.

Pensamos assim desta forma que o desenvolvimento deste trabalho mostrou um potencial acrescido na aplicação da alanina como dosímetro numa escala relativamente alargada de doses terapêuticas em especial abaixo de 10 Gy, embora se tenha a clara noção que muito mais haverá ainda a fazer para uma aplicação regular. Apenas para finalizar, refira-se que o maior fabricante mundial de espectrómetros de EPR (Bruker) está a desenvolver, com intuito comercial, um sistema especificamente concebido para analisar dosímetros de alanina, num procedimento paralelo ao que actualmente é feito para os TLD.

Referências

- [1] Salgueiro, L. e Ferreira. *Introdução à Biofísica*. Fundação Calouste Gulbenkian. 1991
- [2] Maurice Tubiana, Michel Bertin. *Radiobiologia e Radioproteção*. Edições 70. 1989
- [3] George Duncan. *Physics in the live Sciences*. Blackwell Scientific Publications. 1990.
- [4] Cirilo Cezar Sant' Anna da Conceição. *Implementação De Dosimetria Química de Altas Doses para Irradiadores Industriais*. Rio de Janeiro, RJ. 2006
- [5] *Genetic and somatic effects of ionizing radiation*. United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation. 1986
- [6] Clark, M. J. & Smith, F.B. *Nature*, **332** (1988) 245
- [7] Thornburn, C.C. *Isotopes and Radiation in Biology*. Butterworths. 1972.
- [8] A. J. J. Bos, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, **188** (2001) 3
- [9] Vasilis Pagonis, Collen Shannon, *Radiation Measurements*, **32** (2000) 805
- [10] Y. S. Horowitz, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, **184** (2001) 68
- [11] I. Gamboa – deBuen, C. Ruiz, A. Oliver, K. López, M. E. Brandon, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, **134** (1998) 136
- [12] M. Sohrabi, M. Jafarizadeh, M. Zahedifar, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, **416** (1998) 446
- [13] Karl K. L. Fung, *Radiography*, **10** (2004) 145

- [14] Vollhardt, K.P.C, Score, N.E., *Organic Chemistry* (2nd edition), p.1031-1034, W.H.Freeman and Company, New York (1994)
- [15] I. Miyagawa and W. Gordy, *J. Chem. Phys.*, **32** (1960) 25
- [16] W. W. Bradshaw, D. G. Cadena, G. W. Crowford, H. A. W. Spetzeler, *Radiat. Res.*, **17** (1962) 11
- [17] Gao Juncheng, Wang Zaiyong, *Appl. Radiat. Isot.*, **47** (1996) 1193
- [18] Viegas C.C.B., Campos de Araújo, A.M., Viamonte M.A., Rosa, L.A.R., *Proceedings of III Congresso Ibero-Latino Americano e Caribenho de Física Médica e IX Congresso Brasileiro de Física Médica*, p.1 (2004)
- [19] TECDOC-1151, Aspectos Físicos de la garantía de calidad en radioterapia: Protocolo de Control de Calidad. Viena: Agência Internacional de Energia Atômica, (2000)
- [20] Blatt, F. *Modern Physics*. McGraw – Hill Internacional Editions. 1992
- [21] P. H. G. Sharpe, K. Rajendran, J. P. Sephton, *Apply. Radiat. Isot.*, **47** (1996) 1171
- [22] A. Chu S. Wieser, H. Feist, D. F. Regulla, *Appl. Radiat. Isot.*, **40** (1989) 933
- [23] H. P. Nette, S. Onori, P. Fattibene, D. Regulla, A. Wieser, *Appl. Radiat. Isot.*, **44** (1993) 7
- [24] C. De Angelis, S. Onori, E. Petetti, A. Piermattei, L. Azario, *Phys. Med. Biol.*, **44** (1999) 1181
- [25] F. Chen, D. T. Covas, O. Baffa, *Appl. Radiat. Isot.*, **55** (2001) 55
- [26] F. A. M. Silveira, O. Baffa, *Appl Radiat. Isot.*, **46** (1995) 827
- [27] McMillan and Juan A. *Paramagnetismo Eletrônico*. Oea, 1975
- [28] R. V. Parish. *NMR, NQR, EPR e Mössbauer Spectroscopy in Inorganic Chemistry*. Ellis Horwood, 1990.
- [29] Mojgan Z. Heydari, Eirik Malinen, Eli O. Hole, Einar Sagstuen, *J. Phys. Chem. A*, **106** (2002) 8971

- [30] Erik Malinen, Mojgan Z. Heydari, Einar Sagstuen, Eli O. Hole, Radiation Research, **159** (2003) 23
- [31] L. Pereira. *Propriedades de optoelectrónica de diamante crescido a partir da fase gasosa*. Tese de Doutoramento, Universidade de Aveiro, 2000
- [32] Gauthier C. A. M. Vanhaelewyn, Sarni A. Amira, Wim K. P. G. Mondelaers, Freddy J. Callens, Spectrochimica Acta Part A, **56** (2000) 387
- [33] F. Callens, K. Van Laere, W. Mondelaers, P. Matthys, E. Boesman. A study of the composite character of the ESR spectrum of alanine. Applied Radiation and Isotopes, **47** (1996) 1241
- [34] A. Wiser, C. Lettaua, U. Fill, D.F. Regulla. The influence of non-radiation induced ESR background signal from paraffin-alanine probes for dosimetry in the radiotherapy dose range. Applied Radiation and Isotopes, **44** (1993) 235
- [35] G.Vanhaelewyn, S. Amira, W. Mondelaers, F. Callens. Decomposition study of the electron paramagnetic resonance spectrum of irradiated alanine. Applied Radiation and Isotopes, **56** (2000) 387
- [36] B. Rakvin. Double modulation ESR study of irradiated alanine. Applied Radiation and Isotopes, **47** (1996) 1251
- [37] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, B. P. Flannery, Numerical Recipes in C, Ed. Cambridge University Press, (1992)
- [38] B. Schaeken, P. Scalliet, Appl. Radiat. Isot., **47** (1996) 1177
- [39] Vitaly Nagy, Appl. Radiat. Isot., **52** (2000) 1039
- [40] Robert B. Hayes, Edwin H. Haskell, Albrecht Wieser, Alexander A. Romanyukha, Byran L. Hardy, Jeffrey K. Barrus, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, **440** (2000) 453.
- [41] Vitaly Nagy, Sergey V. Sholom, Vadim V. Chumak, Marc F. Desrosiers, Appl. Radiat. Isot., **56** (2002) 917.
- [42] E. H. Haskell, R. B. Hayes, G. H. Kenner, Radiation Protection Dosimetry, **77** (1998) 43

- [43] Felipe Chen, Carlos F. O. Graeff, Oswaldo Baffa; Phys. Med. Biol., 47 (2002) 1357.
- [44] F. J. Ahlers, C. C. J. Schneider, Rad. Protc. Dosimetry, 37 (1991) 117.
- [45] R.J. Renka, A.K. Cline, Rock. Mt. J. Math., 14 (1984) 223